


Axicabtagene ciloleucel pour le
traitement des lymphomes à
grandes cellules B récidivants ou
réfractaires

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de
l'évaluation des technologies



Axicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires

Rédigé par

Nina N. Mombo

Philippe Martin

Sara Beha

Sylvie Arbour

Léon Nshimyumukiza

Joël Brabant

Coordination scientifique

Yannick Auclair

Sous la direction de

Michèle de Guise

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Nina N. Mombo, Ph. D.
Philippe Martin, Ph. D.
Sara Beha, M. Sc.
Sylvie Arbour, Ph. D.
Léon Nshimyumukiza, Ph. D.
Joël Brabant, M. Sc

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Collaborateurs internes

Mélanie Béland, Ph. D.
Jim Boulanger, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC, M.M.

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique
Philippe Martin, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550- 84687-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Axicabtagene ciloleucl pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Rapport rédigé par Nina N. Mombo, Philippe Martin, Sara Beha, Sylvie Arbour, Léon Nshimyumukiza et Joël Brabant. Québec, Qc : INESSS; 2019. 73 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Processus de participation

Afin de réaliser sa mission, l'INESSS marie les perspectives des professionnels et des gestionnaires du réseau, ainsi que celles des patients, des usagers, des proches aidants, des citoyens et des autres parties prenantes. Il rassemble les savoirs et les savoir-faire de multiples sources afin de leur donner une forme utile aux fins de la poursuite de l'excellence clinique et de l'utilisation efficace des ressources. Par ailleurs, il contribue à mobiliser les acteurs concernés pour l'amélioration des soins et des services à la population. Il agit dans un souci constant d'équité et d'éthique.

Comité consultatif

D^{re} Sarit Assouline, hémato-oncologue, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^r Félix Couture, hémato-oncologue, CHU de Québec – Université Laval

D^r Stéphane Doucet, hémato-oncologue, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Isabelle Fleury, hémato-oncologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r Jean-François Larouche, hémato-oncologue, CHU de Québec – Université Laval

Comité délibératif de l'INESSS

Les membres des comités permanents ci-dessous participent à ce comité délibératif dont le mandat est de délibérer et de statuer sur les recommandations.

Comité d'excellence clinique en santé (CEC – Santé)

Présidence

M. Daniel La Roche, directeur de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques, CHU de Québec – Université Laval

Membres

M^{me} Danielle Boucher, infirmière praticienne spécialisée en soins adultes, volet néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

M. Serge Dumont, professeur titulaire, École de service social, Université Laval, directeur scientifique de l'Institut universitaire de première ligne en santé et services sociaux du CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Philippe Juvet, intensiviste pédiatre, CHU Sainte-Justine, professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal

M^{me} Aude Motulsky, pharmacienne, professeure adjointe, École de santé publique de l'Université de Montréal, centre de recherche du CHUM

M. Thomas Poder, professeur, Université de Montréal, chercheur régulier, Centre de recherche de l'Institut universitaire de santé mentale de Montréal

M. Pierre-Yves Therriault, ergothérapeute, professeur et directeur, Département d'ergothérapie, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR) (absent à la délibération)

M^{me} Stéphanie Therrien, éhicienne, Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique et des affaires institutionnelles, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Nathalie Thiffault, conseillère-cadre en soins infirmiers aux continuums de soins critiques, cardiologie et neurologie, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^{re} Chantal Vallée, interniste, CISSS de la Montérégie-Centre, professeure agrégée, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Guy Poulin

M^{me} Linda Xiang Wang

Comité permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Présidence

D^r Stéphane P. Ahern, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.

Interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidence

D^{re} Sylviane Forget, M.D., M. Sc., FRCPC, CAGF, gastroentérologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Membres

D^r Vincent Gaudreau, M.D., FRCPC, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (absent de la délibération)

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Présidence

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec – Université Laval

Vice-présidence

D^r Ghislain Cournoyer, hémato-oncologue médical, CISSS des Laurentides

Membre

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, CHUM

Autres contributions

L'INESSS tient aussi à remercier les représentants du centre suivant, qui a contribué à l'élaboration de cet avis en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^r Michael Jain, hématologue, Moffitt Cancer center, Floride.

L'INESSS tient également à remercier les associations de patients **Lymphome Canada** et la **Société de leucémie et lymphome du Canada** qui ont contribué à la synthèse de la perspective des patients en partageant l'analyse des données qui ont été collectées via leurs sondages respectifs.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de l'avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les membres du comité consultatif ainsi que les lecteurs externes qui ont déclaré des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

Comité consultatif (en ordre alphabétique)

D^{re} Sarit Assouline, hémato-oncologue, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal :

- a agi à titre de membre d'un comité-conseil de Gilead

D^r Félix Couture, hémato-oncologue, CHU de Québec – Université Laval :

- a eu des discussions avec Novartis et Cellegene afin d'obtenir l'accréditation pour les thérapies CAR-T

D^{re} Isabelle Fleury, hémato-oncologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal :

- est impliquée en recherche clinique comme chercheuse principale au CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal dans des essais cliniques portant sur le traitement du lymphome avec la thérapie CAR-T. Les protocoles de recherche proviennent de Gilead et de plusieurs compagnies différentes et concurrentes. Le CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal possède un centre de thérapie cellulaire permettant la création et la production des lymphocytes CAR-T;
- est impliquée dans le centre d'immunothérapie C3i subventionné par le gouvernement fédéral;
- a eu des discussions avec Novartis, Gilead et Celgene afin d'obtenir l'accréditation pour les thérapies CAR-T;
- a agi à titre de membre d'un comité-conseil de Gilead et de compagnies concurrentes sur les lymphocytes CAR-T (Novartis, Celgene);
- est co-auteur des publications reliées à l'étude JULIET et sur les lymphocytes CART de Novartis;
- a présenté au congrès annuel des hémato-oncologues québécois en juin 2018 une revue sur les lymphocytes CAR-T des différentes compagnies concurrentes;
- a reçu un montant s'élevant entre 5000\$ et 10 000\$ de façon ponctuelle à titre de membre d'un comité-conseil; montant reçu entre 2017 et 2018.

D^r Jean-François Larouche, hémato-oncologue, CHU de Québec – Université Laval :

- est impliqué en recherche clinique comme chercheur principal au CHU de Québec – Université Laval dans des essais cliniques portant sur le traitement du lymphome avec l'axi-cel.

Comité délibératif (en ordre alphabétique)

D^r Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal :

Médecin intensiviste dans un centre québécois certifié ayant fait des essais cliniques sur les cellules CAR-T.

D^r Ghislain Cournoyer, hémato-oncologue médical, CISSS des Laurentides :

Existence d'intérêts en lien avec la compagnie concurrente, Novartis :

Comité aviseur (2017, Tasigna, 2017, Revolade, 2018, Midostaurin), préceptorat à Londres en 2017, conférencier en 2017.

Existence d'intérêts en lien avec d'autres compagnies pharmaceutiques actives dans la recherche et le développement des thérapies CAR-T :

Conférencier sur les formules sanguines complètes (FSC) anormales en 2017 pour Pfizer, sur le cancer du sein en 2017, comité aviseur sur Fragmin en 2018 avec Thrombose Canada; comités aviseurs sur Carfilzomib et le myélome pour Amgen en 2018.

Montant entre 1 000 et 1 500\$ par événements sauf pour le préceptorat où les dépenses d'avion et d'hôtel étaient couverts pour 2 nuits (sans honoraires supplémentaires).

D^r Philippe Jovet, intensiviste pédiatre, CHU Sainte-Justine, professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal : médecin intensiviste dans un centre québécois certifié ayant fait des essais cliniques sur les CAR-T cell.

M. Daniel La Roche, directeur de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques, CHU de Québec – Université Laval: à l'emploi d'un établissement public du réseau socio-sanitaire qui pourrait, le cas échéant, utiliser cette technologie: CHU de Québec – Université Laval.

M. Thomas Poder, professeur, Université de Montréal, chercheur régulier, Centre de recherche de l'Institut universitaire de santé mentale de Montréal: professeur et chercheur dans un Institut affilié à un centre québécois certifié ayant fait des essais cliniques sur les CAR-T cell.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XII
GLOSSAIRE.....	XIV
MANDAT.....	1
1 MÉTHODES.....	2
1.1 Questions d'évaluation.....	2
1.2 Démarche d'évaluation.....	2
1.3 Formulation des recommandations.....	3
1.4 Transparence et confidentialité des données.....	3
2 LYMPHOME À GRANDES CELLULES B : CONTEXTE.....	4
2.1 Portrait du lymphome à grandes cellules B.....	4
2.2 Stratégie thérapeutique pour le lymphome à grandes cellules B.....	5
2.3 Besoins cliniques.....	8
2.4 Perspective des patients.....	8
3 LA THÉRAPIE CELLULAIRE CAR-T CELL : AXICABTAGENE CILOLEUCEL.....	10
3.1 Mécanisme d'action.....	10
3.2 Processus de fabrication.....	11
3.3 Développement clinique.....	12
3.4 Indications thérapeutiques de l'axicabtagene ciloleucel et décisions de remboursement.....	14
3.5 Contexte québécois.....	15
4 EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE DE L'AXICABTAGENE CILOLEUCEL.....	16
4.1 Résultats de la recherche documentaire.....	16
4.2 Efficacité clinique de l'axicabtagene ciloleucel.....	17
4.3 Innocuité de l'axicabtagene ciloleucel.....	25
4.4 Impact sur la qualité de vie liée à la santé.....	28
4.5 Données préliminaires sur l'efficacité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins.....	29
4.6 Interprétation des données cliniques.....	34
5 VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE L'AXICABTAGENE CILOLEUCEL.....	36
5.1 Comparaison indirecte entre l'axicabtagene ciloleucel et les chimiothérapies de rattrapage.....	36
5.2 Comparaisons indirectes entre l'axicabtagene ciloleucel et le tisagenlecleucel.....	40

5.3	Appréciation de la valeur thérapeutique de l'acicabtagene ciloleucel.....	42
6	IMPACTS SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ET LA SOCIÉTÉ.....	43
7	EFFICIENCE DE L'AXICABTAGENE CILOLEUCEL	47
7.1	Revue de la littérature.....	47
7.2	Efficienc de l'acicabtagene ciloleucel selon le fabricant.....	50
7.3	Méthode d'analyse de l'efficienc de l'acicabtagene ciloleucel selon l'INESSS.....	51
7.4	Résultats de l'analyse de l'efficienc de l'acicabtagene ciloleucel selon l'INESSS	57
8	IMPACT BUDGÉTAIRE DE L'AXICABTAGENE CILOLEUCEL.....	60
8.1	Population cible.....	60
8.2	Parts de marché de l'acicabtagene ciloleucel	61
8.3	Coûts considérés	61
8.4	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	62
	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION.....	64
	RECOMMANDATION DE L'INESSS	66
	RÉFÉRENCES.....	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2	Indications thérapeutiques de l'axicabtagene ciloleucel	13
Tableau 3	Caractéristiques des études incluses	15
Tableau 4	Flux des patients.....	17
Tableau 5	Principales caractéristiques des patients des études ZUMA-1 et NCT00924326.....	18
Tableau 6	Résultats des études NCT00924326 et ZUMA-1 portant sur l'efficacité (taux de réponse global) de l'axicabtagene ciloleucel (comité indépendant)	19
Tableau 7	Survie sans progression chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B traités avec l'axicabtagene ciloleucel.....	22
Tableau 8	Décès survenus à la suite de la perfusion de l'axicabtagene ciloleucel.....	24
Tableau 9	Incidence des événements indésirables d'intérêt particulier possiblement reliés au traitement par l'axicabtagene ciloleucel.....	25
Tableau 10	Scores moyens du questionnaire EQ-5D-3L avant et après l'administration de l'axicabtagene ciloleucel chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B réfractaire	28
Tableau 11	Principales caractéristiques des patients des études en contexte réel de soins comparativement à celles de l'étude ZUMA-1.....	28
Tableau 12	Efficacité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins comparativement à ZUMA-1	30
Tableau 13	Innocuité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins comparativement à ZUMA-1	31
Tableau 14	Principales études ayant évalué l'issue de patients atteints d'un LNH r/r à la suite de plus de deux thérapies systémiques	36
Tableau 15	Estimation des coûts associés au traitement avec l'axicabtagene ciloleucel	54
Tableau 16	Coût moyen associé à l'usage de l'axicabtagene ciloleucel pour un patient (année 1)	55
Tableau 17	Ratio coût-utilité incrémental de l'axicabtagene ciloleucel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage	56
Tableau 18	Estimation de l'incidence du LDGCB au Québec.....	59
Tableau 19	Parts de marché selon l'INESSS (années 1 à 3).....	60
Tableau 20	Coût de la première année des thérapies pour le traitement du lymphome à grandes cellules B réfractaire ou récidivant.....	61
Tableau 21	Impact budgétaire des CAR-T (axi-cel et tisa-cel) selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux.....	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme de traitement du lymphome diffus à grandes cellules B	5
Figure 2	Récepteur chimérique anti-CD19 (CAR-T) et mécanisme d'action	9
Figure 3	Processus de fabrication de l'acicabtagene ciloleucel	10
Figure 4	Déroulement de l'étude ZUMA-1	12
Figure 5	Courbes de survie de Kaplan-Meier chez 22 patients traités avec l'acicabtagene ciloleucel	21
Figure 6	Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez 101 patients traités avec l'acicabtagene ciloleucel, selon les investigateurs (suivi de 27 mois)	23
Figure 7	Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez 101 patients traités avec l'acicabtagene ciloleucel, selon les investigateurs (suivi de 27 mois)	23
Figure 8	Courbe de survie globale chez des patients atteints d'un lymphome traités avec l'acicabtagene ciloleucel	30
Figure 9	Trajectoire de soins des patients traités avec l'acicabtagene ciloleucel	53
Figure 10	Ratio coût-utilité incrémental de l'acicabtagene ciloleucel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage (<i>mixture cure model</i>) selon l'horizon temporel	57
Figure 11	Prix de l'acicabtagene ciloleucel en fonction de seuils d'acceptabilité (<i>mixture cure model</i>), horizon de 20 ans	57
Figure 12	Détermination de la proportion de patients qui pourraient potentiellement être admissibles à la thérapie par l'acicabtagene ciloleucel	59

RÉSUMÉ

Contexte

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est une forme de lymphome non hodgkinien (LNH) très agressive qui touche majoritairement les adultes. Il est constitué de plusieurs sous-types présentant des différences morphologiques, moléculaires et immunohistochimiques. La prise en considération de ces caractéristiques est importante pour le choix du traitement et pour prédire l'évolution de la maladie.

Le traitement du LDGCB récidivant ou réfractaire (LDGCB r/r) consiste en l'administration d'une combinaison d'agents antinéoplasiques suivie d'une autogreffe de cellules souches, seul traitement curatif reconnu à l'heure actuelle. Cependant, l'autogreffe ne peut être proposée qu'à un sous-groupe de patients sélectionnés en fonction de leur âge et qui ne présentent pas de comorbidités significatives. Le taux de survie globale à un an reste inférieur à 40 % chez les patients qui ont connu au moins deux récidives. L'homologation récente du tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah^{MC}), première immunothérapie cellulaire approuvée pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, offre maintenant une nouvelle option thérapeutique potentielle pour le traitement des patients atteints d'un LNH r/r et qui ne sont pas admissibles à la greffe.

L'axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta^{MC}), récemment homologué par Santé Canada, est une autre immunothérapie cellulaire basée sur l'expression d'un récepteur chimérique anti-CD19 à la surface des cellules T (CAR-T). Cette thérapie est indiquée pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) r/r après au moins deux lignes de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, d'un lymphome à cellules B de haut grade ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les cellules T du patient sont collectées par leucaphérèse, génétiquement modifiées, mises en culture puis réintroduites chez ce patient. Les cellules CAR-T reconnaissent l'antigène CD19 présent à la surface des lymphocytes B. Une réponse immunitaire est induite à la suite de l'activation des cellules CAR-T, ce qui provoque la mort des cellules CD19 positives, y compris les cellules B malignes.

Mandat

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'offrir l'axi-cel aux patients atteints d'un LGCB r/r.

Méthodes

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficacité de l'axi-cel. De plus, les données issues de sondages réalisés par Lymphome Canada et la Société de leucémie et lymphome du Canada ont été combinées puis analysées (analyse secondaire). Certains éléments issus de la consultation citoyenne effectuée lors de l'évaluation du tisa-cel par l'INESSS ont été repris dans la présente évaluation. Une analyse coût-utilité et une analyse d'impact budgétaire sont également présentées ainsi que des données contextuelles issues de la consultation d'experts cliniques spécialisés dans les thérapies CAR-T.

Résultats

Efficacité

La réponse tumorale au traitement mesurée par le taux de réponse global (ZUMA-1: 74 %; NCT00924326 : 71 %) est jugée importante chez des patients qui présentent un stade avancé de la maladie. Les taux de réponse complète étaient d'au moins 50 % dans les deux études. La réponse est survenue rapidement (environ un mois après l'administration du traitement) et elle a été durable (ZUMA-1 : médiane non atteinte avec un suivi médian de 27,1 mois; NCT00924326 : durée médiane de 13,5 mois). Trente-cinq pourcent (35 %) des patients de l'étude ZUMA-1 ont maintenu une réponse complète pendant au moins 2 ans. Les données sur la survie globale demeurent toutefois immatures, avec des taux estimés à 78 % à 6 mois, 59 % à 1 an et 50,5 % à 2 ans dans l'étude ZUMA-1. Des résultats concordants ont été observés avec l'étude NCT00924326, où 55 % des patients ont obtenu une réponse complète et l'ont maintenue jusqu'au dernier suivi. Au cours de l'étude ZUMA-1, près de la moitié des patients qui ont reçu l'axi-cel sont décédés, la majorité à la suite de la progression de la maladie. Il est à noter que 9 % des patients enrôlés dans l'étude ZUMA-1 n'ont pu recevoir le traitement, principalement en raison d'événements indésirables et de la progression de leur maladie. Les données préliminaires en contexte réel de soins issues de deux cohortes de patients traités avec l'axi-cel montrent une efficacité similaire avec des taux de réponse allant de 71 % à 81 %.

L'ampleur de la réponse à l'axi-cel reste difficile à évaluer, les données provenant d'études non comparatives de petite taille (faible niveau de preuve). Les experts estiment toutefois que leur devis est acceptable considérant l'absence de traitement de troisième intention standard et efficace au moment où les essais cliniques ont débuté.

Innocuité

Au cours de l'étude ZUMA-1, tous les patients qui ont été traités avec l'axi-cel ont connu des événements indésirables (tous grades confondus). Le syndrome de relargage des cytokines est un événement indésirable potentiellement grave, fréquemment associé à la thérapie CAR-T. Onze pourcent (11 %) des patients de l'étude ZUMA-1 ont présenté une forme sévère de ce syndrome qui nécessite une prise en charge à l'unité des soins intensifs. De plus, 32 % des patients ont présenté des événements neurologiques sévères et ont également fait l'objet d'une surveillance étroite aux soins intensifs. Une autre complication possible est l'aplasie des cellules B prolongée, qui peut mener à des infections et impose la prise en charge des symptômes par des injections mensuelles d'immunoglobulines. Deux décès liés à l'axi-cel ont été rapportés dans l'étude ZUMA-1. Les données en contexte réel de soins rapportent des résultats similaires ou légèrement plus élevés en ce qui concerne les événements indésirables sévères et les décès liés au traitement. Au moins 30 % des patients traités avec l'axi-cel commercialement disponible ont séjourné aux soins intensifs. De plus, 19 % des patients ont été réadmis à l'hôpital.

Qualité de vie

Les données [REDACTED] récoltées en contexte réel de soins indiquent qu'une amélioration non significative de la qualité de vie a été obtenue trois mois après l'administration de l'axi-cel. Cependant, la portée de ces résultats est limitée par le faible nombre de patients interrogés et la courte durée du suivi.

Valeur thérapeutique

Les comparaisons indirectes ajustées des études ZUMA-1 et SCHOLAR-1 réalisées indépendamment par le fabricant et par l'INESSS semblent montrer une réponse anti-tumorale plus importante et plus durable avec l'axi-cel qu'avec les chimiothérapies de troisième intention. De plus, le traitement avec l'axi-cel serait associé à un meilleur taux de survie. En dépit des limites associées aux comparaisons indirectes et à l'incertitude qui entoure les données, les experts ont reconnu une valeur ajoutée à ce traitement par rapport aux chimiothérapies. En ce qui concerne la comparaison avec le tisa-cel, les données disponibles semblent donner [REDACTED]. En revanche, le profil d'innocuité de l'axi-cel au regard de la neurotoxicité semble moins favorable. Ces résultats sont toutefois empreints d'un grand niveau d'incertitude étant donné que plusieurs facteurs de confusion n'ont pas pu être pris en compte dans les analyses. Sur la base des données actuellement disponibles, les experts consultés ont jugé qu'on ne pouvait reconnaître une valeur supérieure à l'une ou l'autre des thérapies.

Données économiques

Les résultats de l'analyse économique sont hautement incertains. Les résultats sont présentés sous la forme d'un intervalle pour lequel la borne supérieure se réfère au cas où l'effet curatif de la thérapie serait maintenu pendant 20 ans et la borne inférieure se réfère au cas où l'axi-cel ne serait pas un traitement curatif. Le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'axi-cel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage se situerait entre 156 000 \$/QALY gagnée, si l'on reconnaît le fait que la thérapie est à visée curative, et 350 000 \$/QALY gagnée dans le cas contraire. Lorsque l'ensemble des sources d'incertitude déterminées par l'INESSS sont prises en considération, les résultats de l'analyse probabiliste du modèle d'efficacité montrent qu'il existe une probabilité de moins de 1 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY. Cette même probabilité atteint 56 % pour un ratio inférieur à 200 000 \$/QALY.

Les thérapies CAR-T (axi-cel et tisa-cel) sont coûteuses et ciblent une population estimée à plus de quatre-vingts personnes annuellement. Pour une période de 3 ans, les coûts additionnels totaux pour le système public de santé et de services sociaux seraient compris entre [REDACTED] \$ et [REDACTED] \$ selon la répartition des parts de marché, l'axi-cel étant plus dispendieux. Lorsque l'ensemble des sources d'incertitude déterminées par l'INESSS sont prises en considération, les résultats de l'analyse probabiliste de l'impact budgétaire montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que les coûts oscillent entre 88,7 M\$ et 119,9 M\$.

Données obtenues auprès des patients, des associations de patients et des citoyens

Les patients traités avec une thérapie CAR-T ont rapporté que, malgré la présence d'effets indésirables, le traitement avec l'axi-cel offre des résultats supérieurs comparativement aux traitements usuels, en plus de leur donner de l'espoir. Les citoyens consultés se sont dits préoccupés par de nombreux éléments relatifs à la thérapie. Ils se sont notamment exprimés par rapport à l'impact potentiel de la thérapie sur le système de santé et la société, que ce soit sur le plan de l'engorgement potentiel des hôpitaux, des finances publiques ou de l'accessibilité du traitement.

Considérations éthiques

Différents enjeux éthiques et sociaux liés au contexte de l'axi-cel ont été identifiés et incluent la survenue potentielle d'effets indésirables sévères à long terme, la priorisation

des patients ainsi que les contraintes liées à l'accès au traitement. Considérant le contexte de dernier recours et la grande vulnérabilité des patients et de leurs proches, il conviendrait de porter une attention particulière à la prise de décision volontaire et éclairée.

Considérations organisationnelles

Il est important de noter que, bien que l'axi-cel et le tisa-cel soient des thérapies similaires, il y a tout de même des différences sur le plan des procédures, des certifications et des ressources associées à leur administration. Puisque la qualité et la rapidité avec laquelle les cellules sont retournées au patient peuvent avoir un impact significatif sur le devenir du patient, il est important de noter que le délai moyen de livraison rapporté est significativement plus long avec le tisa-cel qu'avec l'axi-cel.

RÉSULTATS DE LA DÉLIBÉRATION

Les membres du comité délibératif ont reconnu, de façon unanime, le caractère prometteur de l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta^{MC}) pour le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LGCB r/r), considérés en impasse thérapeutique. Les membres ont jugé les données probantes soumises et disponibles trop immatures pour leur permettre de reconnaître avec confiance la valeur thérapeutique incrémentale de ce traitement. Ils ont cependant reconnu la gravité de la condition et l'existence d'un important besoin non comblé.

Les membres du comité délibératif sont d'avis que l'axicabtagene ciloleucel devrait être rendu disponible aux patients atteints d'un LGCB r/r, mais uniquement en présence de modalités de remboursement qui tiennent compte du contexte d'incertitude élevée.

Motifs de la position unanime

- Les membres du comité ont souligné que les résultats issus des premières études sont prometteurs, avec des taux de réponse complète d'environ 50 % à 2 ans, et ce, malgré les nombreux échecs des traitements antérieurs. De plus, les données montrent que cette rémission s'est maintenue chez 35 % des patients pendant au moins 2 ans. Les membres ont toutefois soulevé le fait qu'à ce jour, il est impossible d'estimer l'ampleur de l'effet réel et la durée de la rémission à long terme, ni d'identifier les patients qui répondront au traitement.
- Compte tenu de l'imaturité des données, une incertitude importante concernant l'innocuité à court et à long terme a été rappelée par les membres du comité, principalement en ce qui a trait à la neurotoxicité et à la possibilité de séquelles liées au traitement (notamment, risque de second cancer, séquelles neurologiques). Ils ont malgré tout jugé le profil d'innocuité acceptable, étant donné que les patients sont en impasse thérapeutique.
- Dans ce contexte d'incertitude, le comité a jugé qu'il était encore trop tôt pour attribuer avec certitude une valeur thérapeutique incrémentale à l'axicabtagene ciloleucel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage ou au tisagenlecleucel.

Les membres du comité ont par ailleurs exprimé de nombreuses préoccupations en lien avec l'intégration de cette thérapie au panier de services, dont les suivantes :

- Le fardeau de la démonstration de la valeur d'une thérapie coûteuse et empreinte d'incertitudes sur le plan de son efficacité, de son innocuité et de son efficience ne devrait pas être porté par l'État.

- Le coût de la thérapie est jugé élevé. Le rapport entre les bénéfices et les coûts est assorti d'une grande marge d'incertitude. Certains membres se sont d'ailleurs dits préoccupés par l'accroissement continu du coût des traitements en santé.
- La thérapie présente un niveau élevé de toxicité aiguë qui nécessite une expertise pour la maîtrise des complications. L'impact sur la gestion hospitalière, notamment sur l'utilisation des ressources en soins intensifs, constitue une grande préoccupation.
- Les délais de livraison semblent être plus courts pour l'axicabtagene ciloleucel comparativement au tisagenlecleucel. Une incertitude persiste relativement au maintien de la capacité de production des thérapies CAR-T lorsque la demande sera plus élevée.
- Les enjeux d'iniquité d'accès pour les patients qui habitent à distance des centres de thérapie sont à considérer. Des compensations financières sont prévues à cet effet, cependant elles sont jugées insuffisantes pour atténuer le fardeau financier des usagers.
- Il apparaît important d'accompagner les patients et leurs proches et de leur divulguer toute l'information disponible sur les bénéfices cliniques, les incertitudes et les risques relatifs à cette modalité de traitement afin qu'ils puissent véritablement faire un choix libre et éclairé.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

Recommandation

L'INESSS reconnaît le caractère prometteur de l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta^{MC}) pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome à grandes cellules B réfractaire ou récidivant (LGCB r/r). Cependant, l'innocuité et l'efficacité clinique à long terme de cette thérapie demeurent hautement incertaines, de même que son efficacité. L'INESSS estime néanmoins que son remboursement pourrait constituer une option juste et raisonnable dans la mesure où les conditions suivantes seront respectées :

- atténuation importante du fardeau économique;
- instauration d'un statut temporaire à ce paiement jusqu'à ce que des données à plus long terme soient disponibles (horizon temporel de 2 à 3 ans);
- poursuite du développement de la preuve relative à la valeur thérapeutique et à l'innocuité à long terme de la thérapie.

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue pour le paiement proposé pour l'axicabtagene ciloleucel est la suivante :

- pour le traitement des adultes atteints d'un LGCB r/r après au moins deux lignes de traitement systémique, y inclus 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;
- statut de performance ECOG de 0 ou 1;
- espérance de vie d'au moins 12 semaines;
- aucune thérapie anti-CD19 préalable.

Considérations liées à l'implantation

1. La prise en charge des événements indésirables sévères, dont le syndrome de relargage des cytokines et les complications neurologiques, requiert un niveau d'expertise élevé afin d'assurer la sécurité des soins. L'impact sur la gestion hospitalière, notamment sur l'utilisation des ressources en soins intensifs et sur l'accessibilité aux soins et services courants, constitue une grande préoccupation.
2. Une collecte de données en contexte réel de soins soutenue par le fabricant permettrait d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie en apportant les informations complémentaires applicables au contexte québécois. Les données collectées devraient minimalement inclure :
 - le délai d'administration de la thérapie;
 - la durée de la réponse clinique;
 - la survie sans progression à 1 an et à 3 ans
 - la survie globale à 1 an et à 3 ans;
 - le nombre et le type de traitements ultérieurs (p. ex. chimiothérapies, greffe);
 - l'incidence des complications graves (notamment le syndrome de relargage des cytokines et la neurotoxicité).

SUMMARY

Axicabtagene ciloleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma

Background

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a highly aggressive form of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) which mainly affects adults. It is divided into several subtypes with morphological, molecular and immunohistochemical differences. Taking into consideration these different characteristics is important in predicting the course of the disease and in choosing the appropriate treatment.

The treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL) consists of the administration of a combination of antineoplastic agents followed by an autologous stem cell transplantation (ASCT), which is currently the only curative treatment recognized. However, ASCT is only an option for a subgroup of age-selected patients with no significant comorbidities. The 1-year overall survival rate remains below 40% in patients who have experienced two or more relapses. The recent approval of tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah™), first cellular therapy approved for the treatment of acute lymphoblastic leukemia, now offers a new potential therapeutic option for treating patients with r/r DLBCL who are ineligible for transplantation.

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta™), another cellular immunotherapy based on the expression of a chimeric anti-CD19 receptor on the surface of T-cells (CAR-T), was recently approved by Health Canada. It is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma. The patient's T-cells are collected by leukapheresis, genetically engineered, cultured and then reintroduced into the patient. The CAR-T cells recognize the CD19 antigen on the surface of the B lymphocytes. CAR-T cells activation then induces an immune response causing the death of the CD19-positive cells, which includes malignant B cells.

Task

The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) has commissioned the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) with the mandate to evaluate the relevance of offering axi-cel to patients r/r LBCL.

Methods

Data from a literature review as well as data provided by the manufacturer were analyzed in order to document the efficacy, safety and efficiency of axi-cel. In addition, data from surveys conducted by Lymphoma Canada and the Leukemia & Lymphoma Society of Canada were combined and analyzed (secondary analysis). Some elements resulting from the general public consultation carried out during the evaluation of tisa-cel by INESSS were also included in this evaluation. A cost-utility analysis and a budget impact analysis are presented, as are contextual data issued from consultations with clinical experts in the field of CAR-T cell therapies.

Results

Efficacy

The tumour response to treatment as measured by the overall response rate (ZUMA-1: 74%; NCT00924326: 71%) is considered substantial in patients with an advanced stage of the disease. The complete response rate was at least 50% in both studies. The response was rapid (occurring approximately one month after treatment) and long-lasting (ZUMA-1: median duration not achieved with a median follow-up of 27.1 months; NCT00924326: median duration of 13.5 months). Thirty-five percent (35%) of ZUMA-1 patients maintained a complete response for at least 2 years. The overall survival data remain preliminary, with estimated rates of 78% at 6 months, 59% at 1 year and 50.5% at 2 years in the ZUMA-1 study. Concordant results were observed in NCT00924326 where 55% of patients obtained a complete response and maintained it until the last follow-up. In the ZUMA-1 study, nearly half of the patients who received axi-cel died, most following disease progression. It should be noted that this treatment could not be administered to 9% of the patients enrolled in the ZUMA-1 study, mainly because of adverse events and disease progression. Early results from two real world data cohorts of axi-cel patients demonstrated similar efficacy with overall response rates of 71% and 81%.

The extent of the response to axi-cel remains difficult to determine because the data originates from uncontrolled trials with small sample sizes (weak level of evidence). Despite these limitations, the experts consider their designs acceptable, given the absence of a standard, effective third-line treatment when the trials began.

Safety

In the ZUMA-1 study, all patients treated with axi-cel experienced adverse events (any grade). Cytokine release syndrome is a potentially serious adverse event frequently associated with CAR-T therapy. Eleven percent (11%) of the ZUMA-1 patients experienced the severe form of this syndrome which requires an admission to the intensive care unit. In addition, 32% of patients experienced severe neurological events and were also closely monitored in the intensive care unit. Another potential complication is prolonged B-cell aplasia, which can lead to infections and requires symptomatic management with monthly immunoglobulin injections. Two deaths related to axi-cel therapy were reported in ZUMA-1. The real-world data demonstrated similar to slightly more elevated rates of adverse events and deaths related to the treatment. At least 30% of the patients treated with commercially available axi-cel required a visit to the intensive care unit. In addition, 19% of patients were readmitted to the hospital.

Quality of life

Data from [REDACTED] real world setting indicate a non-significant improvement in quality of life 3 months after axi-cel is administered. However, the significance of these results is limited by the small number of patients questioned and the short duration of follow-up.

Therapeutic value

Adjusted indirect comparisons of the ZUMA-1 and SCHOLAR-1 studies performed independently by both the manufacturer and INESSS seem to indicate a larger and more durable anti-tumor response with axi-cel than with the third-line chemotherapies, with axi-cel also being associated with higher survival rates. Despite the limitations associated with indirect comparisons and the uncertainty surrounding the data, the experts recognized an added value to this treatment when compared to chemotherapy. Regarding the

comparison with tisa-cel, the available data seem to attribute a [REDACTED]. However, the safety profile of axi-cel seems less favorable in terms of neurologic toxicities. These results are marked by a high degree of uncertainty as several confounding factors could not be accounted for in the analyses. Based on the data currently available, the experts consulted judged that they could not recognize a superior therapeutic value for either CAR-T treatment.

Economic data

The results of the economic analysis are highly uncertain. Results are presented in the form of an interval in which the upper bound of survival gain refers to the case where the curative effect of the therapy would be maintained for 20 years and the lower bound refers to the case where axi-cel would not be a curative treatment. The incremental cost-utility ratio (ICUR) of axi-cel compared to salvage chemotherapy would be between \$156,000/QALY gained, assuming we recognize the curative potential of the therapy and \$350,000/QALY gained in the opposite case. When all sources of uncertainty identified by INESSS are taken into consideration, the results of the probabilistic analysis of the efficiency model show that, in the best case, there is a probability of 1% that the ratio is less than \$100,000/QALY. This same probability reaches 56% for a ratio below \$200,000/QALY.

CAR-T therapies (axi-cel and tisa-cel) are expensive and target an estimated population of more than eighty people annually. For a three-year timespan, the total additional costs for the public health and social services system would range from \$ [REDACTED] to \$ [REDACTED] depending on the market share distribution. When all sources of uncertainty identified by INESSS are taken into consideration, the results from the probabilistic analysis of the budgetary impact show that there is an 80% probability that the costs will be between \$88,7 million and \$119,9 million.

Data obtained from patients, patient associations and members of the general public

Patients treated with a CAR-T therapy reported that while there are many adverse events associated with the treatment, therapy with axi-cel yielded superior results when compared to other usual treatments in addition to giving them hope. Members of the general public consulted expressed certain concerns about the potential impact of CAR-T therapies on society as well as on the healthcare system. These concerns ranged from the potential overcrowding in hospitals to the potential economic impact on public finances as well as issues with treatment accessibility.

Ethical considerations

Different ethical and social issues surrounding axi-cel were identified, including the potential serious long-term adverse effects, issues with patient prioritization and the constraints in patients' access to the therapy. Given the last-resort context and the high degree of vulnerability of patients and their families, special attention should be given to free and informed decision-making.

Organizational considerations

It is important to note that while axi-cel and tisa-cel are similar treatments, there remains differences in procedures, certifications and resources associated with their administration. As quick receipt of cells under optimal conditions is an important issue which can affect the clinical outcome of the patient, it is important to note that the reported average delivery delay is significantly longer with tisa-cel than with axi-cel.

RESULTS OF THE DELIBERATION

Members of the deliberative committee unanimously recognized the promising nature of axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) for the treatment of adult patients with r/r DLBCL who are deemed to be at a therapeutic impasse. The members considered that the submitted and available evidence was too immature for them to confidently recognize the therapeutic value of this therapy. However, they did recognize the severity of the disease and the existence of an important unmet need. The members of the deliberative committee are of the opinion that this therapy should be available for r/r DLBCL patients, but only under coverage conditions which would take into account the high degree of uncertainty regarding the situation.

Reasons for the unanimous position

- The committee members pointed out that the results of the initial studies are promising, with complete response rates of approximately 50% after 2 years, despite the failure of several previous treatments. Additionally, data show that this remission was maintained in 35% of patients for a period of at least 2 years. However, the members observed that it is presently not possible to estimate the size of the actual effect or the duration of remission or to identify which patients will respond to the therapy.
- Given that the data are immature, the committee members stated that there is considerable uncertainty regarding axicabtagene ciloleucel's long-term safety, mainly with respect to neurologic toxicities and to the potential treatment-related sequelae (including, but not limited to, risk of a second cancer and neurological sequelae). Nevertheless, they considered the safety profile to be acceptable as it is intended for patients with no therapeutic options.
- In this context of uncertainty, the committee felt it was still too early to definitively attribute an incremental therapeutic value to axicabtagene ciloleucel when compared to salvage chemotherapy or tisagenlecleucel.

Furthermore, the committee members expressed numerous concerns in regard to incorporating this therapy into the basket of services, including the following:

- The burden of demonstrating the value of a costly therapy, whose efficacy, safety and efficiency are marked by uncertainties, should not be borne by the government.
- The cost of the therapy is considered very high. Its cost-effectiveness is subject to a wide margin of uncertainty. Some members also expressed concerns about the continuing increase in the costs of health treatment.
- The therapy is associated with a high level of acute toxicity that requires cutting-edge expertise to control the complications. The impact on hospital management, in particular, on the use of resources in intensive care units, is a major concern.
- Delivery times appear to be shorter for axicabtagene ciloleucel than for tisagenlecleucel. Uncertainty persists, however, in manufacturer's ability to maintain production capacity of CAR-T therapies when demand rises.
- The issues of unfair access persist for patients who live far from treatment centres. Financial compensation is provided in this regard, but these are deemed insufficient to mitigate the patients' financial burden.

- The importance of accompanying patients and their relatives and disclosing all available information on the clinical benefits, uncertainties and risks related to this treatment modality so that they can truly make a free and informed choice.

INESSS'S RECOMMENDATION

INESSS recognizes the promising nature of axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) for the treatment of patients with refractory or recurrent large B-cell lymphoma (r/r LBCL). However, the long-term safety, clinical efficacy and cost effectiveness of this therapy remain highly uncertain. INESSS considers that covering it could be a fair and reasonable option to the extent that the following goals are met:

- a considerable mitigation of the economic burden;
- the introduction of a temporary status for such coverage until more robust data are available (2- or 3-year time horizon);
- the continued development of evidence concerning axicabtagene ciloleucel's therapeutic value and safety.

Indication recognized for coverage

The indication for coverage proposed for axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) is as follows:

- the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma. In addition, patients must meet all of the following criteria:
 - disease positive for the CD19 marker;
 - ECOG performance status 0 or 1;
 - life expectancy of at least 12 weeks;
 - no previous anti-CD19 therapy.

Implementation considerations

1. The management of severe adverse events, including cytokine release syndrome and neurological complications, requires a high level of expertise to ensure the safety of care. The impact on hospital management, including the use of intensive care resources and accessibility to routine care and services, is a major concern.
2. Sustained data-gathering by the manufacturer in real-world healthcare settings could help optimize the implementation and management of the use of this therapy by providing additional information applicable to the Québec context. At a minimum, the collected data should include:
 - the time to the administration of the therapy;
 - the duration of the clinical response;
 - the 1- and 3-year progression-free survival rates;
 - the 1- and 3-year overall survival rates;
 - the number and types of subsequent treatments (e.g., chemotherapy and transplantation);
 - the incidence of serious complications (notably, cytokine release syndrome and neurologic toxicities).

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AGCS	autogreffe de cellules souches
AIB	analyse d'impact budgétaire
alloCSH	allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
BEAM	dexaméthasone/carmustine/étoposide/cytarabine/melphalan
CAR-T	<i>chimeric antigen receptor T</i>
CD19	classe de différenciation 19
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux
CSH	cellules souches hématopoïétiques
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	essai contrôlé randomisé ou étude contrôlée randomisée
EI	événements indésirables
EIQ	écart interquartile
EMA	European Medicines Agency
ERG	Evidence Review Group
FDA	US Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPI	indice pronostique international (<i>international prognostic index</i>)
IVIG	immunoglobulines par intraveineuse
LDGCB	lymphome diffus à grandes cellules B
LF	lymphome folliculaire
LFT	lymphome folliculaire transformé
LGCB	lymphome à grandes cellules B
LMPGCB	lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B
LNH	lymphome non hodgkinien
MedRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
QALY	années de vie pondérées par la qualité (<i>quality adjusted life-year</i>)
QVLS	qualité de vie liée à la santé
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCEI	ratio coût-efficacité incrémental (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
R-CHOP	rituximab et cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone
RCR	rétrovirus compétent pour la réplication
RCUI	ratio coût-utilité incrémental
R-DHAP	rituximab et dexaméthasone/cisplatine/cytarabine
R-GDP	rituximab et gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine

R-GemOx	rituximab et gemcitabine/oxaliplatine
R-ICE	rituximab et ifosfamide/carboplatine/étoposide
r/r	récidivant/réfractaire
sAAIPI	indice pronostique international secondaire ajusté pour l'âge (<i>second-line age-adjusted International Prognostic Index</i>)
scFv	fragment simple chaîne de la région variable (<i>single chain fragment variable</i>)
SF-36	<i>Short form Health Survey</i>
SG	survie globale
SRC	syndrome de relargage des cytokines
SSP	survie sans progression
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positrons
TRG	taux de réponse global

GLOSSAIRE

Analyse coût-utilité

Analyse économique qui permet de comparer des interventions qui ont des effets de natures différentes, en tenant compte de la qualité de vie et en utilisant une seule mesure : l'utilité [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Années de vie gagnées (AVG)

Mesure qui exprime le nombre additionnel d'années de vie d'une personne à la suite du traitement reçu¹.

Année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ ou QALY)

Mesure unique et complète de la qualité de vie qui prend en compte à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie)².

Chimiothérapie curative

Chimiothérapie qui peut guérir totalement et définitivement certains cancers. Elle est administrée seule ou en complément à la chirurgie, à la radiothérapie et/ou à l'hormonothérapie. À défaut de guérir totalement et définitivement un cancer, la chimiothérapie curative peut aussi induire une rémission³.

Chimiothérapie d'induction

Traitement dont l'objectif est de débarrasser le sang et la moelle osseuse des cellules cancéreuses et d'obtenir une rémission ou une réponse complète³.

Chimiothérapie expérimentale / compassionnelle

Traitement dont le bénéfice clinique est non démontré ou discuté.

Chimiothérapie palliative

Traitement qui peut ralentir l'évolution de la maladie : diminution de la taille de la tumeur, destruction ou diminution du nombre de métastases, etc. Ceci a pour effet de prolonger l'espérance de vie, parfois de plusieurs années. La chimiothérapie peut également améliorer le confort et la qualité de vie. Elle peut soulager les symptômes provoqués par la maladie, la douleur par exemple³.

Cycle

Période d'administration d'un traitement de chimiothérapie suivie d'une période de repos avant le traitement suivant⁴.

Protocole

Modalité de traitement par un ou plusieurs médicaments de chimiothérapie donnés en association. Le protocole définit les doses, les séquences d'association, la fréquence des cycles ainsi que les voies d'administration⁴.

¹ Académie européenne des patients. Années de vie gagnées [site Web]. Disponible à : <https://www.eupati.eu/fr/glossary/annees-de-vie-gagnees/> (consulté le 8 mars 2018).

² Académie européenne des patients. Année de vie ajustée en fonction de la qualité [site Web]. Disponible à : <https://www.eupati.eu/fr/glossary/annee-de-vie-ajustee-en-fonction-de-la-qualite/> (consulté le 8 mars 2018).

³ Fondation contre le cancer. La chimiothérapie [site Web]. Disponible à : <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chimioth-erapie> (consulté le 23 octobre 2018).

⁴ Oncologie digestive Québec. Glossaire [site Web]. Disponible à : <http://www.oncologiedigestive.com/glossaire> (consulté le 23 octobre 2018).

Ratio coût-utilité incrémental (RCUI)

L'ACU est une méthode d'évaluation économique qui compare des technologies sur la base de leurs coûts monétaires et de leurs résultats, ces derniers étant exprimés en années de vie ajustées sur la qualité ou QALYs (*Quality Adjusted Life Years*)

MANDAT

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'offrir la thérapie par l'axicabtagene ciloleucel (axi-cel) aux patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LGCB r/r). Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant

Marque de commerce ^{MC}	Yescarta ^{MC}	
Fabricant	Gilead Sciences Canada, Inc.	
Dénomination commune	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	
Forme pharmaceutique	Suspension de cellules en sac pour perfusion intraveineuse	
Teneur	De 1 à 2 x 10 ⁶ lymphocytes T viables exprimant le récepteur chimérique antigénique anti-CD19 (CAR-T) par kg de poids corporel; 2 x 10 ⁸ cellules CAR-T pour les patients pesant 100 kg ou plus. Le volume des sacs de perfusion est d'environ 68 ml.	
Type de thérapie	Yescarta ^{MC} est une immunothérapie génique comprenant des lymphocytes T autologues modifiés génétiquement <i>ex vivo</i> avec un vecteur rétroviral codant pour le CAR-T anti-CD19 conjugué aux domaines CD3ξ et CD28.	
Principales étapes de fabrication du produit *	1-Leucaphérèse chez le patient atteint d'un LDGCB r/r 2-Envoi des cellules fraîches à l'usine de Gilead aux États-Unis	Hôpital (Québec)
	3- Purification des lymphocytes T et transduction des cellules par un rétrovirus exprimant le CAR-T anti-CD19 4- Expansion des lymphocytes T modifiés et contrôle de qualité 5- Congélation des lymphocytes T modifiés et envoi au centre hospitalier	Gilead (États-Unis)
Indication(s) demandée(s) à Santé Canada	Traitement de « patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique, comprenant le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre spécification, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), le lymphome à cellules B de haut grade et le LDGCB provenant d'un lymphome folliculaire. »	
Indication(s) demandée(s) à l'INESSS	« Pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B, récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique, comprenant le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), sauf indication contraire, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, le lymphome à cellules B de haut grade de malignité, et le LDGCB provenant d'un lymphome folliculaire. »	
Listes pour lesquelles la demande est faite	<i>Liste des médicaments</i> du régime général :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/>
	<i>Liste des médicaments – Établissements</i> :	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

* Le centre hospitalier est à la fois client et fabricant puisqu'il participe au processus de fabrication. À ce titre, il doit satisfaire aux réglementations et normes de qualité en vigueur au Canada.

1 MÉTHODES

Les questions d'évaluation suivantes ont été formulées :

1.1 Questions d'évaluation

1. Quelle est l'efficacité de l'axi-cel chez les patients atteints d'un LGCB r/r?
2. Quelle est l'innocuité de l'axi-cel chez les patients atteints d'un LGCB r/r?
3. Quel est l'effet de l'axi-cel sur la qualité de vie des patients atteints d'un LGCB r/r?
4. Quelle est l'efficience de l'axi-cel chez les patients atteints d'un LGCB r/r?
5. Quel serait l'impact budgétaire lié à l'introduction de l'axi-cel pour le traitement des patients atteints d'un LGCB r/r au Québec?
6. Quels seraient les impacts organisationnels liés à l'introduction de l'axi-cel parmi la gamme des traitements offerts aux patients atteints d'un LGCB r/r au Québec?

1.2 Démarche d'évaluation

- Données issues de la littérature et du fabricant
 - Recherche documentaire couvrant la période de 2015 à janvier 2019 pour les dimensions cliniques et économiques afin de compléter l'information soumise par le fabricant (annexe A). Une mise à jour de la recherche documentaire a été réalisée en mai 2019 (dimensions cliniques et économiques). Une synthèse narrative présente les plus récentes analyses économiques relatives à l'axi-cel. La dimension éthique a été traitée en se basant sur la revue narrative du rapport d'évaluation du tisagenlecleucel (tisa-cel) publié par l'INESSS [2019]
 - Évaluation de la qualité des études cliniques (annexe B);
 - Revue exhaustive de la littérature portant sur l'efficacité, l'innocuité, la qualité de vie et l'efficience de l'axi-cel; synthèse narrative des données de la littérature portant sur les considérations éthiques;
 - Adaptation par l'INESSS du modèle coût-utilité soumis par le fabricant en validant les intrants du modèle sur la base des données propres au contexte québécois, de l'avis d'experts et de données en contexte réel de soins. Élaboration d'un modèle d'impact budgétaire accompagné d'une analyse de sensibilité probabiliste permettant de quantifier l'impact de l'incertitude reliée à la population admissible ainsi qu'aux parts de marché de l'axi-cel et de son comparateur (annexe C-3).
- Données issues des banques de données médico-administratives et financières
 - Données épidémiologiques de 2006 à 2018 pour la population visée et assurée par le régime public ainsi que des données d'utilisation et de coûts (données utilisées pour l'évaluation du tisa-cel) [INESSS, 2019].
- Données issues du processus de consultation (annexe D)
 - Recueil de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
 - d'un comité consultatif (experts cliniques);
 - d'une consultation *ad hoc* avec un expert américain;

- des données collectées auprès de patients atteints d'un lymphome grâce à des sondages réalisés par Lymphome Canada et la Société de leucémie et lymphome du Canada.

1.3 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritères afin de guider le processus de délibération en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ils sont précisés dans les pages liminaires du présent avis.

Les membres du comité délibératif ont été choisis de manière à éviter qu'ils soient en conflit direct avec la thérapie évaluée. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité délibératif ont été évalués et jugés indirects par rapport à l'objet de l'évaluation; ainsi, cela n'a pas empêché leur participation. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

Note : La liste des membres des comités est disponible dans les pages liminaires de cet avis.

1.4 Transparence et confidentialité des données

Par souci de transparence, l'INESSS met en œuvre tous les efforts pour présenter, de façon claire et intelligible, les données publiées disponibles, leur appréciation, les résultats découlant des analyses qu'il réalise ainsi que le résumé des délibérations menant aux recommandations de l'Institut. La diffusion de ces informations contribue à faciliter la compréhension des décisions qui seront prises.

L'INESSS traite de façon confidentielle les éléments non publiés inclus dans le dossier d'évaluation soumis par le fabricant. Par conséquent, ils apparaissent caviardés dans l'avis publié.

Toutefois, l'avis transmis à la ministre contient toutes les informations confidentielles puisqu'elles sont essentielles à la prise de décision.

2 LYMPHOME À GRANDES CELLULES B : CONTEXTE

2.1 Portrait du lymphome à grandes cellules B

Le lymphome à grandes cellules B (LGCB) est une forme de lymphome non hodgkinien (LNH) comprenant plusieurs sous-types : le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), qui est le type de cancer le plus couramment rencontré, le lymphome folliculaire transformé (LFT) et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB)⁵.

Le LDGCB est une forme de LNH très agressive touchant majoritairement les adultes (âge moyen lors du diagnostic de 65 ans) avec une prédominance masculine. La maladie se propage généralement dans les ganglions lymphatiques, mais elle peut aussi toucher d'autres organes dont la rate, le foie, la moelle osseuse, le tube digestif, etc. [ACS, 2018]. Le LMPGCB est une forme plus rare de LNH agressif qui apparaît dans le thymus et dans les ganglions lymphatiques situés au centre du thorax (médiastin). Il touche des sujets jeunes (âge médian au diagnostic allant de 30 à 40 ans) et principalement les femmes [ACS, 2018]. Le lymphome folliculaire est, quant à lui, une forme indolente de LNH qui peut se transformer en LDGCB de haut grade [ACS, 2018].

2.1.1 Données épidémiologiques sur le lymphome non hodgkinien

La Société canadienne du cancer estime que 1 880 nouveaux cas de LNH ont été diagnostiqués au Québec en 2017 (8 300 au Canada) et que 680 décès ont été enregistrés (2 700 au Canada) [SCC, 2017]. Le LDGCB est la forme la plus répandue, représentant 30 % à 40 % des cas de LNH [Vaidya et Witzig, 2014]. Le taux de survie globale net à 5 ans pour le LNH est de 66 % au Canada [SCC, 2017] et de 71 % aux États-Unis [ACS, 2018].

2.1.2 Facteurs pronostiques

Le LNH est constitué de plusieurs formes de lymphomes, chacune ayant des sous-types présentant des différences morphologiques, moléculaires et immunohistochimiques. La prise en compte de ces caractéristiques est importante pour le choix du traitement et pour prédire l'évolution de la maladie. La présence de facteurs de mauvais pronostic peut diminuer l'efficacité des thérapies administrées et conduire à un échec de traitement ou à une rechute après une réponse initiale à la chimiothérapie [Green *et al.*, 2012]. Le pronostic peut être influencé par les caractéristiques cliniques prises en compte par l'indice pronostique international (IPI)⁶ [Shipp *et al.*, 1993] ainsi que par des paramètres biologiques (co-expression des protéines oncogéniques c-MYC, BCL-2 et/ou BCL-6) ou cytogénétiques. Par exemple, les réarrangements géniques impliquant les gènes *MYC*, *BCL2* et *BCL6* définissent les LDGCB « double hit » ou « triple hit » qui sont associés à un phénotype plus agressif ainsi qu'à un taux de survie sans progression et à un taux de survie globale moindres [Arber *et al.*, 2016; Horn *et al.*, 2013; Savage *et al.*, 2009].

⁵ Société canadienne du cancer (SCC). Lymphome non hodgkinien [site Web]. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/?region=sk> (consulté le 30 avril 2019).

⁶ L'IPI indique une valeur pronostique péjorative lorsque les caractéristiques cliniques suivantes sont rencontrées : âge supérieur à 60 ans, stade de la maladie III/IV, lactate déshydrogénase élevée, plus de 2 foyers extra-ganglionnaires et statut de performance ECOG supérieur ou égal à 2. Le score IPI est alors de 5.

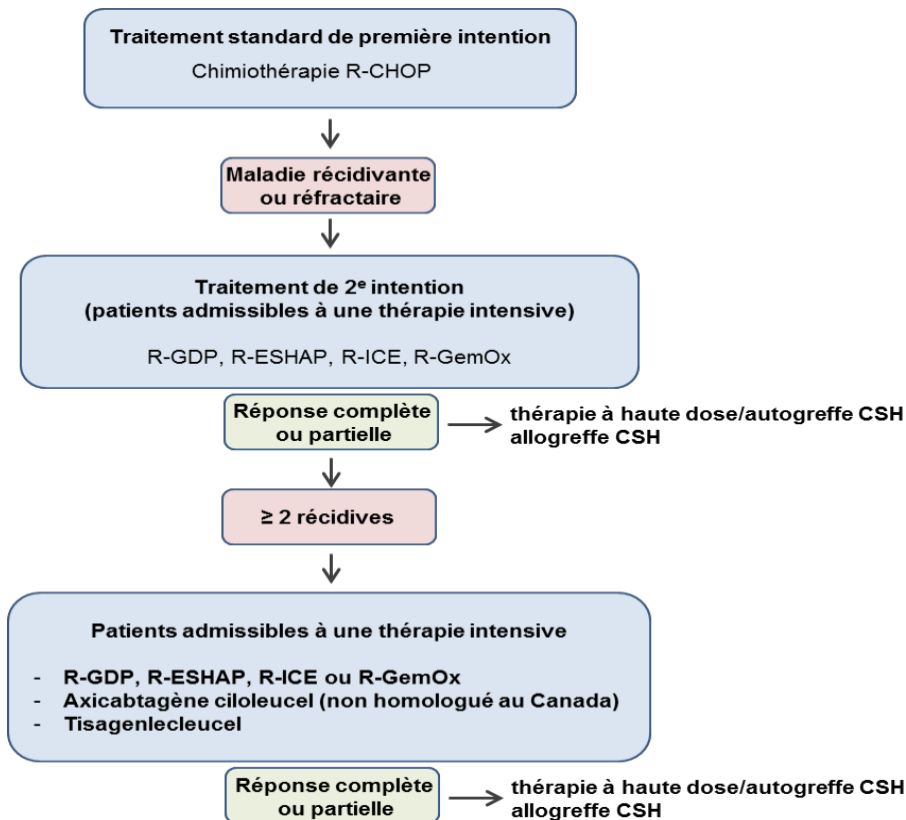
Le LDGCB peut résulter de la transformation histologique d'un lymphome folliculaire (LF transformé - LFT) à la suite d'une rechute ou d'une progression de la maladie [Arber *et al.*, 2016; McLaughlin, 2006]. Le pronostic après transformation est alors défavorable [Montoto et Fitzgibbon, 2011].

2.2 Stratégie thérapeutique pour le lymphome à grandes cellules B

2.2.1 Chimiothérapie

Le traitement standard de première intention du LDGCB est la chimiothérapie R-CHOP (rituximab et cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) avec ou sans radiothérapie (figure 1) [NCCN, 2018]. Le taux de réponse complète associé à ce traitement est d'environ 70 % [Coiffier *et al.*, 2010]. Une phase de consolidation avec autogreffe de cellules souches (AGCS) n'est généralement pas recommandée suivant une première rémission, à l'exception du contexte d'un essai clinique ou chez certains individus à risque élevé. L'approche thérapeutique en première intention de traitement du LMPGCB et du LFT est semblable à celle du LDGCB.

Figure 1 Algorithme de traitement du lymphome diffus à grandes cellules B



Sigles – CSH : cellules souches hématopoïétiques; R-CHOP : rituximab et cyclophosphamide/ doxorubicine/ vincristine/prednisone; R-GDP : rituximab et gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine; R-ESHAP : rituximab et étoposide/méthylprednisolone/cytarabine/cisplatine; R-GemOx : rituximab et gemcitabine/oxaliplatine; R-ICE : rituximab et ifosfamide/carboplatine/étoposide.

* L'allogreffe peut être envisagée en cas de maladie chimiosensible et récidivante à la suite d'une autogreffe ou en cas de maladie chimioréfractaire qui répond à un traitement de 3^e intention.

** L'administration du tisagenlecleucel chez les patients atteints d'un LDGCB est rarement suivie d'une AGCS.

À la suite de ce premier traitement, 10 % à 15 % des patients ont une maladie réfractaire et 20 % à 30 %, une maladie récidivante [Chaganti *et al.*, 2016; Tilly *et al.*, 2015; Coiffier *et al.*, 2010]. À ce stade de la maladie, plusieurs thérapies de rattrapage sont disponibles. Les protocoles les plus utilisés au Québec incluent le R-GDP (rituximab et gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine), R-ESHAP (rituximab et étoposide/méthylprednisolone/cytarabine/cisplatine), R-ICE (rituximab et ifosfamide/carboplatine/étoposide), R-GemOx (gemcitabine/oxaliplatine) et R-DHAP (rituximab et cytarabine/cisplatine/dexaméthasone). Ces traitements sont suivis d'une thérapie à haute dose avec une AGCS, chez les patients qui obtiennent une réponse complète ou partielle ([figure 1](#)). Dans certains cas sélectionnés, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (alloCSH) peut être considérée. Cependant, cette situation est très rare. Des études montrent qu'environ 30 % à 50 % des patients atteints d'une maladie r/r peuvent bénéficier d'une AGCS à la suite d'un traitement de deuxième intention de type R-ICE, R-GDP ou R-DHAP (dexaméthasone/cisplatine/cytarabine). Cependant, il est estimé que la moitié des patients qui ont reçu une greffe présenteront une récurrence dans les 4 années suivant la procédure [Crump *et al.*, 2014; Gisselbrecht, 2012; Gisselbrecht *et al.*, 2010].

Pour les patients atteints d'un LFT r/r, les experts consultés recommandent l'option d'une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une AGCS. Par ailleurs, les patients atteints d'un LMPGCB réfractaire dès la première intention de traitement peuvent avoir une chimiothérapie de type EPOCH-R (etoposide-prednisone/vincristine/cyclophosphamide/doxorubicine et rituximab) ou une chimiothérapie R-CHOP suivie d'une radiothérapie. En seconde intention, si la progression ou la récurrence est limitée au médiastin, la radiothérapie peut être offerte et considérée comme suffisante si non utilisée en première intention [Giulino-Roth, 2018]. D'autres options thérapeutiques peuvent être offertes en seconde intention, telles que les chimiothérapies de rattrapage décrites ci-haut pour le LDGCB qui permettent une transition vers une AGCS ou le pembrolizumab. Selon les experts, ces traitements permettent d'obtenir de bons taux de rémission. Une consolidation avec l'allogreffe est très rare. Les experts sont aussi d'avis qu'après deux lignes de traitement, l'approche thérapeutique pour le traitement du LFT et du LMPGCB est la même que celle du LDGCB.

Peu de données sont disponibles pour évaluer l'efficacité des traitements de troisième intention. L'étude CORAL est un essai clinique randomisé (ECR) qui compare l'efficacité des régimes R-ICE et R-DHAP comme traitement de deuxième intention chez des adultes atteints d'un LDGCB r/r [Gisselbrecht *et al.*, 2010]. Une mise à jour de l'étude, présentant les données de suivi de 203 patients qui n'ont pas pu bénéficier d'une greffe après le traitement de rattrapage et qui étaient candidats à un traitement de troisième intention, a été publiée [Van Den Neste *et al.*, 2016]. L'analyse en intention de traiter révèle un taux de réponse global au traitement de troisième intention de 39 % et un taux de greffe de 31,5 %. La distribution des taux de réponse globaux en fonction de la nature des traitements administrés est de 51,7 % après un régime de type ICE, 41,4 % après un régime de type DHAP, 13,6 % après un régime à base de gemcitabine, 53,3 % après un régime de type dexaméthasone/carmustine/étoposide/cytarabine/melphalan (dexa-BEAM) et 46,2 % après un régime de type CHOP. La médiane de survie globale est estimée à 4,4 mois avec un taux de survie globale à 1 an de 23 % pour l'ensemble de la population. Une amélioration significative de la survie globale a cependant été observée chez les patients dont le score IPI était inférieur ou égal à 2, ceux qui ont répondu au traitement de troisième intention et ceux pour qui ce traitement a été suivi d'une greffe.

Par ailleurs, une analyse rétrospective d'un sous-groupe de patients de l'étude CORAL (n = 75) dont la maladie a récidivé suite à une AGCS et qui étaient candidats à un traitement de troisième intention a été menée [Van Den Neste *et al.*, 2017]. Les résultats obtenus indiquent que 44 % d'entre eux ont répondu au traitement et que 21,6 % ont bénéficié d'une seconde greffe. La médiane de survie globale est de 10 mois et le taux de survie globale à 1 an, de 39,1 %.

Une méta-analyse a été réalisée à partir des données de suivi de patients présentant une maladie réfractaire, issues de 2 ECR de phase III et de 2 études de cohorte observationnelles (SCHOLAR-1) [Crump *et al.*, 2017]. Chez les patients ayant une maladie réfractaire au traitement de deuxième intention et plus, le taux de réponse au traitement suivant est de 26 %, incluant 10 % de réponse complète. La médiane de survie globale pour cette catégorie de patients est de 6,1 mois (IC 95 % : 5,2–7,0) et le taux de survie globale à 1 an, de 26 %. Chez les patients qui ont présenté une récurrence dans l'année suivant l'autogreffe, le taux de réponse au traitement suivant est de 34 %, incluant 15 % de réponse complète. La médiane de survie globale est de 6,2 mois (IC 95 % : 5,2–7,6) et le taux de survie globale à 1 an, de 32 %.

2.2.2 Immunothérapie cellulaire : tisagenlecleucel

Bien que le taux de succès des chimiothérapies de rattrapage administrées aux patients atteints d'un LNH r/r soit faible, une thérapie innovante par le tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah^{MC}) offre une alternative intéressante. Le tisa-cel est une immunothérapie génique basée sur l'expression d'un récepteur chimérique anti-CD19 à la surface des cellules T (CAR-T) qui a été approuvée au Canada, aux États-Unis et en Europe sur la base d'une étude pivot de phase II à bras unique incluant 111 patients (JULIET) (voir [section 3.4](#)) [Schuster *et al.*, 2019a; Schuster *et al.*, 2019b; Schuster *et al.*, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b]. La réponse tumorale au traitement mesurée par le taux de réponse global a été de 54 % (IC 95 % 43-64) avec un taux de réponse complète de 40 %, selon une analyse *per protocol*. Cette dernière est jugée importante chez les patients qui présentent un stade avancé de la maladie. La réponse est survenue rapidement (dès les trois premiers mois suivant l'administration du traitement) et elle a été durable (médiane non atteinte, suivi médian de 19,3 mois). Les données sur la survie globale demeurent toutefois immatures, avec des taux estimés à 48 % à 1 an et à 43 % à 18 mois [Schuster *et al.*, 2019a]. En ce qui concerne l'innocuité du traitement, les différences notables avec les régimes de chimiothérapie sont le syndrome de relargage des cytokines sévère et les épisodes de neurotoxicité sévères. Ils n'ont entraîné aucun décès au cours de l'étude JULIET.

Bien que les données soient encore trop préliminaires pour se prononcer sur le caractère curatif de cette thérapie, l'étude JULIET montre un taux de réponse global élevé et durable et un profil d'innocuité gérable chez les patients atteints d'un LDGCB r/r. Les patients atteints de formes avancées de LFT et de LPMGCB et ayant subi de multiples traitements antérieurs pourraient bénéficier de la thérapie par le tisa-cel. Néanmoins, les experts émettent une réserve sur la pertinence de traiter les patients atteints d'un LMPGCB r/r avec une thérapie CAR-T en troisième intention puisque d'autres alternatives sont disponibles.

2.3 Besoins cliniques

Les traitements de troisième intention les plus administrés aux patients atteints d'un LGCB r/r consistent en l'administration d'une combinaison d'agents anti-néoplasiques suivie d'une AGCS, seul traitement curatif reconnu à l'heure actuelle. Cependant, l'AGCS ne peut être offerte qu'à un sous-groupe de patients sélectionnés en fonction de l'âge et qui ne

présentent pas de comorbidités significatives [Galaznik *et al.*, 2018]. Ceux qui reçoivent un traitement de troisième intention après une récurrence post-greffe ont une durée médiane de survie globale de 10 mois [Van Den Neste *et al.*, 2017]. Ceux qui ne sont pas admissibles à la greffe et qui sont candidats à un traitement de troisième intention présentent un pronostic encore plus défavorable avec une durée médiane de survie globale de 4,4 mois [Van Den Neste *et al.*, 2016]. Bien que près de 40 % des patients traités avec un régime de troisième intention soient encore chimiosensibles, le taux de survie globale à 1 an reste inférieur à 40 % [Van Den Neste *et al.*, 2017; Van Den Neste *et al.*, 2016].

Les patients qui présentent une maladie réfractaire ou récidivante après au moins deux lignes de traitement systémique peuvent être admissibles à la thérapie CAR-T par le tisa-cel⁷. Il s'agit du seul traitement actuellement disponible au Canada susceptible d'offrir une rémission durable à cette population de patients [CADTH, 2019; INESSS, 2019].

2.4 Perspective des patients

Les patients consultés ont rapporté que la maladie affectait plusieurs aspects de leur quotidien, les principaux étant la capacité à travailler et à remplir leurs obligations familiales. Au sujet de leur expérience avec les traitements standards disponibles, les patients ont indiqué que ces derniers, incluant les effets indésirables leur étant associés, avaient eu un impact négatif sur leur qualité de vie à plusieurs niveaux (capacité physique, travail, voyage, activités du quotidien). Ils ont ajouté avoir vécu des problèmes psychologiques et émotionnels associés à leur maladie et/ou à leurs traitements. Interrogés sur les traitements de deuxième ligne, certains patients ont rapporté des effets indésirables allant de la fatigue, des nausées et de la diarrhée à la neutropénie et à la thrombopénie. Certains ont signalé avoir dû être hospitalisés à la suite d'une greffe. Selon certains proches aidants, la chimiothérapie de deuxième ligne ne servirait qu'à ralentir la progression de la maladie et qu'à offrir un peu plus de temps de vie au patient. Des patients ont de plus partagé la peur et l'anxiété vécues à la suite d'un échec au traitement reçu.

Les patients ont exprimé le désir d'avoir accès à un traitement permettant d'obtenir une période de rémission plus longue tout en réduisant les événements indésirables. Les besoins non comblés se situeraient, selon certains, au niveau d'un traitement curatif. Lorsqu'interrogés sur les facteurs déterminants dans leur choix de traitements, les patients et proches ont mentionné l'impact sur la maladie et la qualité de vie ainsi que les recommandations de leur médecin⁸.

Le contexte de dernier recours va généralement de pair avec une grande vulnérabilité des patients et des proches. De plus, dans le cas de thérapies médiatisées, des attentes irréalistes peuvent être générées en partie par les médias [Madden, 2018; Zheng *et al.*, 2018; Bach *et al.*, 2017] ainsi que par une compréhension incomplète du traitement [Madden, 2018; Dominici *et al.*, 2016]. Il appartient donc aux intervenants, aux groupes scientifiques et aux associations de patients d'être des sources d'informations précises [Beaupierre *et al.*, 2019; Ren *et al.*, 2019; Imbach *et al.*, 2018; Dominici *et al.*, 2016]. En effet, la transmission de l'ensemble des éléments incluant les risques et incertitudes, ainsi que certaines informations sur le contexte de la thérapie elle-même, est essentielle à la prise de décision volontaire et éclairée du patient et au respect de son autonomie [Mahadeo *et al.*, 2019; Ren *et al.*, 2019; Imbach *et al.*, 2018; McConville, 2017].

⁷ Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire - Kymriah [site Web]. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?linkID=RDS00422> (consulté le 26 mars 2019).

⁸ Données de consultation récoltées par Lymphome Canada et la Société de leucémie et lymphome du Canada.

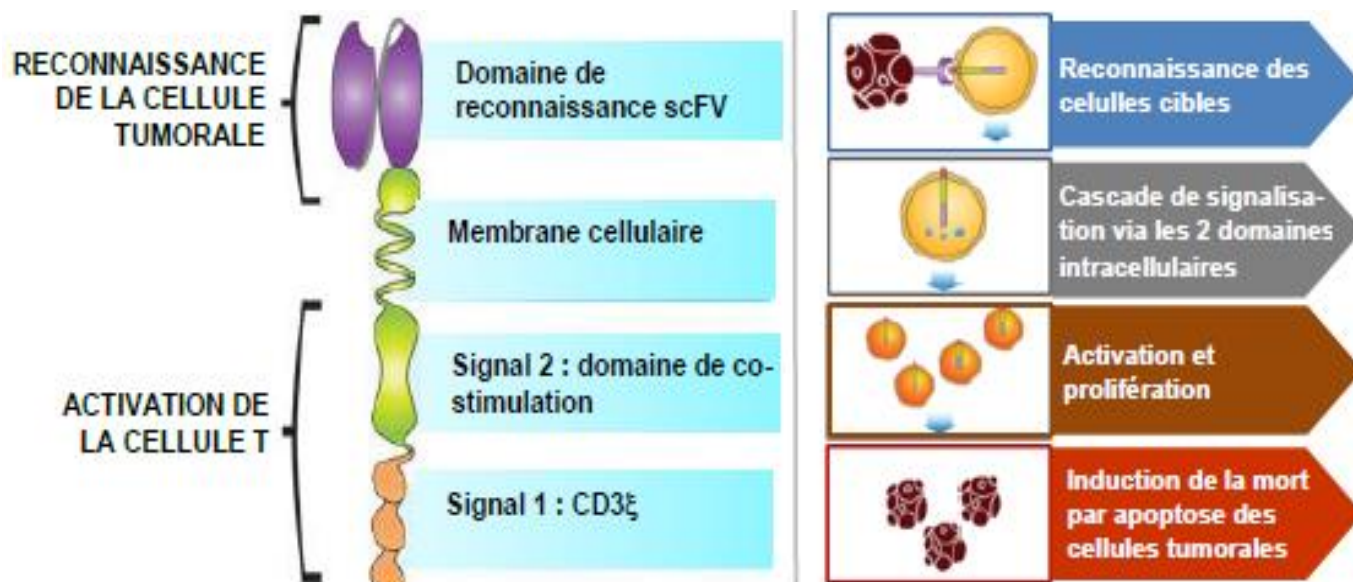
3 L'ATHÉRAPIE CELLULAIRE CAR-T CELL : AXICABTAGENE CILOLEUCEL

L'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques génétiquement modifiés appelés *chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T-cells)* est une nouvelle thérapie dans le traitement du cancer. Elle permet d'induire ou d'amplifier la réponse immune anti-tumorale du patient en ciblant un antigène associé à la tumeur visée. Dans le cas du lymphome à cellules B, l'antigène ciblé CD19 (classe de différenciation 19) est présent à la surface des cellules B saines et tumorales [Makita *et al.*, 2019].

3.1 Mécanisme d'action

L'axicabtagene ciloleucel (axi-cel) est une immunothérapie de cellules T autologues modifiées génétiquement et dirigées contre l'antigène CD19. Les cellules T du patient sont collectées par leucophérèse, modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale, mises en culture, puis réintroduites chez le patient. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont modifiés afin qu'ils expriment un récepteur antigénique chimérique comprenant un fragment murin variable à chaîne simple (monocaténaire) (scFv) lié aux domaines co-stimulateurs CD28 et CD3 ξ (figure 2) [Gilead, 2018a].

Figure 2 Récepteur chimérique anti-CD19 (CAR-T) et mécanisme d'action



Source : Gilead, 2018a.

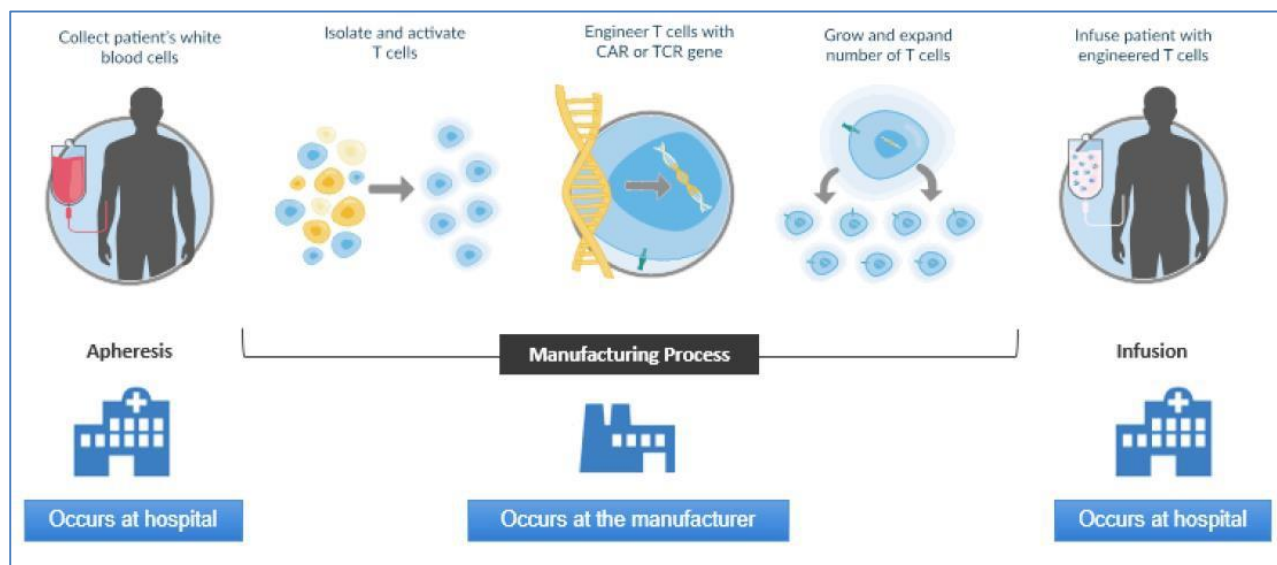
L'antigène CD19 est reconnu à la surface des lymphocytes B par la région scFv. À la suite de l'ancrage des cellules CAR-T anti-CD19 avec les cellules ciblées exprimant le CD19, les domaines de co-stimulation CD28 et CD3-zeta activent la cascade de signalisation qui conduit à l'activation des cellules T, à leur prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion d'agents inflammatoires, notamment les cytokines et chémokines [Gilead, 2018a; Savoldo *et al.*, 2011]. Cette séquence d'événements conduit à la destruction des cellules exprimant CD19.

3.2 Processus de fabrication

Le processus de fabrication de l'axi-cel dure de 2 à 3 semaines. Les principales étapes sont représentées à la figure 3.

1. Les lymphocytes sont récoltés par leucaphérèse; ils sont envoyés dans un contenant maintenu entre 2-8° C au site de production du fabricant (Los Angeles, CA), aux États-Unis.
2. Les cellules mononucléaires sont enrichies en lymphocytes T et activées par des anticorps anti-CD3 en présence d'IL-2.
3. Elles sont ensuite transduites par un vecteur rétroviral leur permettant d'exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19.
4. Les cellules T transduites sont mises en culture, lavées et puis mises en suspension avant d'être cryopréservées.
5. Les contrôles d'assurance qualité sont réalisés, puis le produit est envoyé au centre hospitalier où le patient sera traité. La chaîne de validation de l'identité du patient est assurée tout au long du processus.
6. Les patients reçoivent une chimiothérapie lymphodéplétive 5 jours avant la perfusion de l'axi-cel (voir [section 3.3.1](#)).

Figure 3 Processus de fabrication de l'axicabtagene ciloleucel



Source : Gilead, 2018a.

3.2.1 Enjeu éthique

Les lymphocytes T extraits du patient sont détenus par le fabricant pendant la manipulation, soulevant la question de la propriété des cellules. À ce sujet, certains experts consultés ont précisé que, dans le contexte de la recherche, les cellules sont retournées au patient dans leur totalité et que cette information était contenue dans le formulaire de consentement.

3.3 Développement clinique

L'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel ont été évaluées chez 132 patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B r/r, au cours des deux essais cliniques suivants :

- l'étude NCT00924326 est une étude de phase I/II, monocentrique, à bras unique; [Rossi *et al.*, 2018; Kochenderfer *et al.*, 2017a; Kochenderfer *et al.*, 2017b; Kochenderfer *et al.*, 2015], conduite par le National Cancer Institute au Maryland, chez 43 patients, dont 31 atteints d'un LDGCB r/r ou d'un lymphome folliculaire r/r (LF r/r); elle a débuté en février 2014. Les résultats préliminaires ont mené au démarrage de l'étude pivot ZUMA-1⁹.
- ZUMA-1 est un essai clinique, de phase I/II, multicentrique et à bras unique, mené par Kite Pharma, qui a démarré en avril 2015; il inclut 101 patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B r/r qui ont été traités avec l'axi-cel [Locke *et al.*, 2019; Neelapu *et al.*, 2017]. En octobre 2017, les résultats préliminaires de cette étude ont mené à la première homologation de l'axi-cel par la FDA pour traiter le lymphome à grandes cellules B r/r.

D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation afin de générer des données sur l'efficacité et l'innocuité à plus long terme, soit les études ZUMA-2 à ZUMA-9 et ZUMA-11 et ZUMA-12 ainsi que l'étude MT2017-45 (annexe E). Une étude contrôlée randomisée (ECR) de phase III (ZUMA-7)¹⁰ vise à comparer l'efficacité clinique de l'axi-cel à celle du traitement de référence de deuxième intention, soit une immunothérapie à base de rituximab et de sels de platine suivie, chez les patients qui ont obtenu une réponse complète ou partielle, d'une chimiothérapie à haute dose et d'une ACGS [Oluwole *et al.*, 2018]. Une autre étude cas-contrôle prospective de phase II (MT2017-45)¹¹ vise à comparer l'efficacité clinique de l'axi-cel à celle de la seule immunothérapie cellulaire présentement disponible, tisa-cel. Au total, treize essais cliniques portant sur le traitement du lymphome à grandes cellules B par l'axi-cel ont été répertoriés, dont douze sont financés par le fabricant (annexe E).

3.3.1 Déroulement de l'étude ZUMA-1

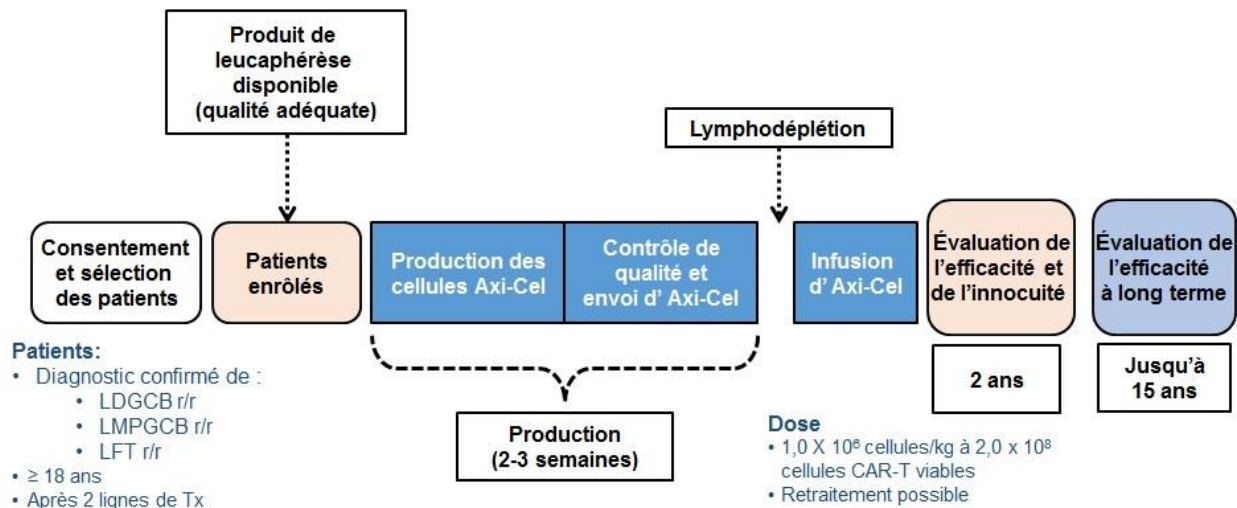
Le déroulement de l'étude ZUMA-1 est présenté à la figure 4.

⁹ ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1) [site Web]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216> (consulté le 30 avril 2019).

¹⁰ ClinicalTrials.gov. Efficacy of Axicabtagene Ciloleucef Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) [site Web]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391466> (consulté le 30 avril 2019).

¹¹ ClinicalTrials.gov. Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies [site Web]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03642626> (consulté le 30 avril 2019).

Figure 4 Déroulement de l'étude ZUMA-1



Abréviations, sigles – LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; LFT : lymphome folliculaire transformé; LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules; Tx : traitement; r/r : récidivant ou réfractaire

Les patients inclus étaient âgés d'au moins 18 ans, atteints d'un lymphome à grandes cellules B r/r et avaient vécu une récurrence après avoir reçu au moins une chimiothérapie de deuxième intention ou après une AGCS. Par ailleurs, les patients devaient avoir reçu au minimum une thérapie antérieure comprenant un anticorps monoclonal anti-CD20 ainsi qu'un régime de chimiothérapie incluant une anthracycline. Les patients devaient avoir une fonction hématologique, rénale, hépatique, pulmonaire et cardiaque adéquate ainsi qu'un bon statut de performance, défini par un score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Les produits de leucaphérèse devaient rencontrer les critères de qualité du fabricant avant d'être acceptés. Les patients ne pouvaient pas recevoir une chimiothérapie de transition afin de stabiliser la maladie lors de la production de l'axi-cel. De plus, une chimiothérapie de conditionnement lymphodépôtive était exigée préalablement à la perfusion de l'axi-cel. Ce dernier traitement à base de fludarabine et de cyclophosphamide devait être réalisé 5 jours avant l'administration d'une dose unique d'axi-cel par voie intraveineuse, à raison de $1,0$ à $2,0 \times 10^6$ cellules/kg jusqu'à une dose maximale de $2,0 \times 10^8$ cellules CAR-T viables. Le statut de la maladie a été réévalué pour la première fois 4 semaines post-traitement et ensuite à 3 mois. L'évaluation de la maladie a ensuite eu lieu tous les 3 mois durant les deux premières années puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans. [Gilead, 2018b].

En ce qui concerne l'innocuité, tous les événements indésirables ont été collectés jusqu'à trois mois après le traitement par l'axi-cel. Par la suite, seuls les événements indésirables sévères ou d'intérêt particulier ont été collectés jusqu'à 24 mois. Les données à long terme portant sur l'efficacité et sur le risque d'apparition de rétrovirus compétents pour la réplication (RCR) seront documentées une fois par an sur un horizon temporel de 15 ans (figure 4).

3.3.2 Critères d'évaluation

L'objectif principal des études est le taux de réponse global évalué par les investigateurs selon les critères de Cheson [2007]. Ce taux correspond à la proportion de patients qui ont obtenu une réponse complète ou une réponse partielle au cours de l'étude à la suite

de l'administration de l'axi-cel. Les objectifs secondaires sont les mesures de :

- la **durée de la réponse** définie comme le laps de temps entre l'obtention d'une réponse complète ou d'une réponse partielle et la première observation d'une progression de la maladie ou de la survenue d'un décès causé par le LGCB;
- la **durée médiane de la survie sans progression** de la maladie définie comme le laps de temps entre la date de l'administration de l'axi-cel et la date de l'observation de la progression de la maladie ou de la survenue d'un décès, quelle qu'en soit la cause;
- la **durée médiane de la survie globale** définie comme le laps de temps entre la date de l'administration de l'axi-cel et la date du décès, quelle qu'en soit la cause, chez tous les patients traités. Les patients qui ont reçu un deuxième traitement avec l'axi-cel sont inclus dans l'analyse.

Les événements tels que l'administration d'un nouveau traitement antinéoplasique (excluant l'AGCS) ne sont pas inclus dans l'évaluation de la durée de la réponse et de la survie sans progression. Les événements de retraitement avec l'axi-cel sont également exclus [Gilead, 2017a]. Tous les critères cliniques, sauf la survie globale, ont été évalués séparément chez les patients ayant reçu un deuxième traitement avec l'axi-cel.

3.4 Indications thérapeutiques de l'axicabtagene ciloleucel et décisions de remboursement

Les indications de l'axi-cel établies au Canada, aux États-Unis et en Europe sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Indications thérapeutiques de l'axicabtagene ciloleucel

AGENCE REGLEMENTAIRE	INDICATION ACTUELLE
Santé Canada* (13 février 2019)	Chez les adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique, comprenant le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre spécificité, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), le lymphome à cellules B de haut grade et le LDGCB provenant d'un <u>lymphome folliculaire</u> .
FDA** (18 octobre 2017)	Chez les adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique, incluant le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre spécificité, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), le lymphome à cellules B de <u>haut grade et le LDGCB provenant d'un lymphome folliculaire</u> .
EMA† (23 août 2018)	Chez les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) récidivant ou réfractaire, après au moins 2 lignes de traitement systémique.

* Sommaire de décision réglementaire – Yescarta [site Web], disponible à :

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?linkID=RDS00486>.

** FDA approves axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma [site Web], disponible à :

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-axicabtagene-ciloleucel-large-b-cell-lymphoma>.

† Yescarta - axicabtagene ciloleucel [site Web], disponible à :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>.

Sigles – EMA : European Medicines Agency; FDA : US Food and Drug Administration; LDGCB : lymphome à grandes cellules B.

Des décisions de remboursement ont été prises par différentes autorités de santé, selon des modalités différentes. Notamment, aux États-Unis, le remboursement de la thérapie pour l'indication LGCB r/r est effectué par les centres de services Medicare et Medicaid¹². Au Royaume-Uni, l'axi-cel est remboursé pour le traitement de LDGCB r/r et LMPCGB r/r¹³ via le Cancer Drugs Fund, alors qu'en France, le remboursement est effectué pour l'indication LGCB r/r dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation et est conditionnel à une collecte de données en milieu réel de soins¹⁴.

3.5 Contexte québécois

La thérapie cellulaire est en développement au Québec depuis plusieurs années. Le centre d'excellence en thérapie cellulaire (CETC) de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal constitue un des pôles internationaux en thérapie cellulaire et médecine régénérative, certifié avec la mention « bonnes pratiques de fabrication » (en anglais *Good Manufacturing Practices*). De plus, un centre de commercialisation en immunothérapie du cancer (C3I) a été créé dans le but de soutenir le développement et la commercialisation de nouveaux traitements d'immunothérapie conçus et produits au Québec, dont les thérapies CAR-T. À l'heure actuelle, un seul centre est accrédité par Gilead Sciences Canada Inc. pour administrer l'axi-cel au Québec (HMR). Le centre hospitalier HMR a participé à l'essai clinique portant sur le tisa-cel (JULIET) et possède donc déjà une expertise avec les thérapies CAR-T [Schuster *et al.*, 2019b; Schuster *et al.*, 2017b]. D'autres établissements québécois pourraient être accrédités. Ailleurs au Canada, [REDACTED]

La thérapie par le tisa-cel est disponible au Canada depuis septembre 2018¹⁶. Un avis de remboursement temporaire conditionnel à une atténuation du fardeau économique et à une collecte de données en contexte réel de soins a été récemment émis par l'INESSS [INESSS, 2019]. L'ACMTS a, quant à elle, émis un avis favorable [CADTH, 2019].

De nombreuses autres thérapies de type CAR-T sont en cours de développement et pourraient être disponibles dans le futur [Fry *et al.*, 2018; Saudemont *et al.*, 2018; Yip et Webster, 2018]. En effet, il existe plus de 120 essais cliniques centrés sur les cellules CAR-T pour le traitement de plusieurs types de cancer (incluant les tumeurs solides) [Filley *et al.*, 2018] et d'autres affections telles que les maladies auto-immunes [De Lima Lopes et Nahas, 2018]. Selon certains experts consultés, le développement et le maintien d'une expertise en la matière au Québec est importante, voire nécessaire, afin d'assurer une offre de service de qualité à l'arrivée des autres traitements.

¹² MDedge. CMS finalizes CAR T-cell therapy inpatient payments [site Web]. Disponible à : <https://www.mdedge.com/jcomjournal/article/173086/practice-management/cms-finalizes-car-t-cell-therapy-inpatient-payments>.

¹³ Partners4Access. CAR-T reimbursement: Lessons learnt from NICE assessments [site Web]. Disponible à : <https://partners4access.com/car-t-reimbursement-lessons-learnt-from-nice-assessments/>.

¹⁴ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Thérapie génique : accès précoce aux premiers médicaments innovants "CAR T-Cells" dans le traitement de certains cancers hématologiques – Point d'information [site Web]. Disponible à : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Therapie-genique-acces-precoce-aux-premiers-medicaments-innovants-CAR-T-Cells-dans-le-traitement-de-certains-cancers-hematologiques-Point-d-information>.

¹⁵ Présentation post-soumission de Gilead Sciences Canada Inc. à l'INESSS datant du 18 avril 2019.

¹⁶ Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire - Kymriah [site Web]. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?linkID=RDS00422> (consulté le 26 mars 2019).

4 EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE DE L'AXICABTAGENE CILOLEUCEL

4.1 Résultats de la recherche documentaire

Deux essais cliniques de phase I/II ([NCT00924326](#) et ZUMA-1 - [NCT02348216](#)) ont fait l'objet de la publication de 5 articles [Locke *et al.*, 2019; Kochenderfer *et al.*, 2017a; Kochenderfer *et al.*, 2017b; Neelapu *et al.*, 2017; Kochenderfer *et al.*, 2015] et de 3 résumés d'affiches [Chang *et al.*, 2019; Sano *et al.*, 2018; Neelapu *et al.*, 2017]. Une mise à jour des données de l'étude ZUMA-1 fournie par le fabricant a également été considérée ainsi que les analyses concernant la comparaison [Gilead, 2018a; Gilead, 2018b; Gilead, 2018c; Tolley Health Economics, 2018; Gilead, 2017a], de même que 3 rapports d'agences réglementaires ou d'évaluation [Bouchkouj *et al.*, 2019; EMA, 2018; HAS, 2018] afin de compléter l'information. De plus, des données préliminaires en contexte réel de soins sont discutées afin d'alimenter la réflexion [Jacobson *et al.*, 2018; Jim *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018; Spiegel *et al.*, 2018].

Les caractéristiques et les principales forces et limites des deux études cliniques sont décrites dans le tableau 3. Le diagramme de flux des études ainsi que la qualité des études considérées sont présentés à l'annexe B et à la [section 4.6](#).

Tableau 3 Caractéristiques des études incluses

CARACTÉRISTIQUE DES ÉTUDES	NCT00924326 (sous-groupe lymphome)	ZUMA-1 (NCT02348216)
Phase	I / II	I / II
Lymphome, n (%)	LDGCB : 17 (77,4) LF : 2 (9,1) LMPGCB : 2 (9,1) Autre : 1 (4,5) Total : 31 patients traités Nombre de patients recrutés mais non traités : non rapporté	LDGCB: 77 (76) LFT: 16 (16) LMPGCB: 8 (8) Total : 101 patients traités (91) 10 patients non traités (9)
Centre d'étude, n Promoteur	1 (États-Unis) National Cancer Institute	22 (États-Unis, Israël) KitePharma/Gilead Sciences
Critère d'évaluation de la réponse	Critères révisés de l'International Working Group [Cheson <i>et al.</i> , 2007]	Critères révisés de l'International Working Group [Cheson <i>et al.</i> , 2007]
Suivi médian, mois (étendue)	Jusqu'à 56 mois (n.r.)	27,1 (22,9 - 32,4)
Référence / publication	Kochenderfer <i>et al.</i> , 2017a; Kochenderfer <i>et al.</i> , 2017b; Kochenderfer <i>et al.</i> , 2015	Locke <i>et al.</i> , 2019; Gilead, 2018b; Neelapu <i>et al.</i> , 2018; Sano <i>et al.</i> , 2018; Neelapu <i>et al.</i> , 2017
Force	Prospective, suivi allant jusqu'à 56 mois	Prospective, multicentrique, QdV, comité de révision des données, suivi allant jusqu'à 27 mois

CARACTÉRISTIQUE DES ÉTUDES	NCT00924326 (sous-groupe lymphome)	ZUMA-1 (NCT02348216)
Limite	Faible échantillon, série de cas sans comparateur, sans valeur seuil, <i>per protocol</i>	Faible échantillon, série de cas sans comparateur, <i>per protocol</i> , faible corrélation des résultats entre l'investigateur et le comité

Sigles – LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; LF : Lymphome folliculaire; LFT : LF transformé; LMPCGB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B; n.r. : non rapporté; QdV : qualité de vie

4.2 Efficacité clinique de l'axicabtagene ciloleucel

4.2.1 Flux des patients

L'étude NCT00924326 porte sur 8 cohortes de patients (N = 43) atteints d'hémopathies malignes [Kochenderfer *et al.*, 2017a; Kochenderfer *et al.*, 2017b; Kochenderfer *et al.*, 2015]. Pour les fins de l'analyse, seules les données relatives aux lymphomes à grandes cellules B sont présentées. Au total, 31 patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B ont été traités [Kochenderfer *et al.*, 2017a]. Le nombre de patients recrutés qui n'ont pas reçu le traitement n'est pas précisé. Un décès et une sortie de l'étude (perte au suivi) ont été constatés (tableau 4)¹⁷.

Parmi les 124 patients recrutés dans la phase II de l'étude pivot ZUMA-1, 111 ont été inclus et 101 (91 %) ont été traités avec l'axi-cel [HAS, 2018]. Les raisons de la non-administration de l'axi-cel sont la survenue d'événements indésirables (n = 5), la progression de la maladie (n = 2), l'absence de maladie mesurable avant le traitement (n = 2) et l'échec de production des cellules CAR-T (n = 1) [Bouchkouj *et al.*, 2019; Gilead, 2018b; HAS, 2018; Neelapu *et al.*, 2017]. Le délai médian entre l'aphérèse et l'administration de l'axi-cel a été de 23 jours (étendue: 15-72) lors de la phase II de l'étude ZUMA-1 [Gilead, 2018b; HAS, 2018]. La phase I comprend 7 patients traités avec l'axi-cel.

Au total, ■ des patients ont reçu un autre traitement antinéoplasique à la suite de l'administration de l'axi-cel et 9 % ont reçu une deuxième perfusion d'axi-cel¹⁸. Parmi les patients qui ont maintenu une réponse au traitement par l'axi-cel, deux patients de l'étude NCT00924326 et deux autres de l'étude ZUMA-1 ont reçu une alloCSH (tableau 4) [Locke *et al.*, 2019; Kochenderfer *et al.*, 2017b]. Par ailleurs, 9 (9 %) décès dus à des événements indésirables sévères (grade 5)¹⁹ survenus à la suite de l'administration de l'axi-cel ont été rapportés au cours de l'étude ZUMA-1 dont 2 sont reliés au traitement (tableau 4; voir section 4.3) [Locke *et al.*, 2019].

¹⁷ Patients pour lesquels la réponse au traitement n'a pas pu être évaluée.

¹⁸ Patients qui ont obtenu une réponse complète et dont la maladie a récidivé dans les 3 mois suivant l'administration de l'axi-cel.

¹⁹ Cinq décès dus à la progression de la maladie, selon les investigateurs.

Tableau 4 Flux des patients

PATIENT	NCT00924326 (sous-groupe lymphome)	ZUMA-1 (phase II)
Présélectionné, n (%)	n.r.	124
Retiré	n.r.	13*
Inclus, n (%)	31 (100)	111 (100)
Retiré de l'étude et non traité	0 (0)	10 (9)
Traité et retiré de l'étude	2 (6,4)	0 (0)
Perdu au suivi	1 (3,2)	0 (0)
Traité n (%)	31 (100)	101 (91)
Retraitement avec l'axi-cel	0 (0)	9 (9)
Autre Tx (sauf la greffe)	n.r.	
Rémission + autre Tx	n.r.	
Allogreffe	n.r.	
Rémission + allogreffe	1 (3,2)	2 (2)
Réponse partielle + allogreffe	1 (3,2)	n.r.
Décès, n (%)		
Progression de la maladie	n.r.	54 (50)**
Événement indésirable	1 (3,7)	9 (8)†
Durée de suivi médian, mois	Jusqu'à 56	27,1

* Patients ne rencontrant pas les critères d'inclusion.

** Pourcentage calculé sur 108 patients (phases I et II).

† Cinq décès dus à la progression de la maladie et 4 dus à des événements indésirables; Calculé sur 108 patients inclus dans les phases I et II de l'étude ZUMA-1.

Abréviations et sigles – n.r. : non rapporté; Tx : traitement.

Sources : Locke *et al.*, 2019; Gilead, 2018b; Kochenderfer *et al.*, 2017a; Kochenderfer *et al.*, 2017b; Neelapu *et al.*, 2017; Kochenderfer *et al.*, 2015.

4.2.2 Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients des études NCT00924326 (patients atteints d'un lymphome seulement) et ZUMA-1 sont présentées dans le [tableau 5](#).

L'âge médian des patients était de 51 ans (écart interquartile - EIQ : 42,5-63,5) dans l'étude NCT00924326 et de 58 ans (EIQ : 51-64); 6 % et 24 % d'entre eux étaient âgés de 65 ans et plus dans les études NCT00924326 et ZUMA-1, respectivement. La majorité des patients traités étaient de sexe masculin (NCT00924326 : 65,4 %; ZUMA-1 : 67 %) et ont reçu plusieurs traitements antérieurs (NCT00924326 : 1 à 12; ZUMA-1 : 2 à 4). Par ailleurs, 25 % des patients de l'étude ZUMA-1 avaient préalablement reçu une autogreffe; la majorité d'entre eux étaient à un stade avancé de leur maladie (NCT00924326 : non rapporté; ZUMA-1 : 85 %). De plus, 46 % des patients de l'étude ZUMA-1 avaient un score IPI supérieur à 2 tandis que cette proportion atteint 83,8 % dans l'étude NCT00924326 (IPI ajusté pour l'âge). Les patients des deux études présentaient majoritairement une maladie chimio-réfractaire (NCT00924326 : 58 %; ZUMA-1 : 79 %) [Locke *et al.*, 2019; Gilead, 2018b; Kochenderfer *et al.*, 2017a; Kochenderfer *et al.*, 2017b; Neelapu *et al.*, 2017; Kochenderfer *et al.*, 2015]. Le délai médian entre la dernière récurrence et l'administration de l'axi-cel n'est pas disponible. Cette donnée aurait permis de documenter l'évolutivité de la maladie.

Il est à noter que les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ZUMA-1 mais qui n'ont pas été traités ne sont pas rapportées par les auteurs.

Tableau 5 Principales caractéristiques des patients des études ZUMA-1 et NCT00924326

CRITÈRE CLINIQUE	NCT00924326* (lymphome, N = 31)	ZUMA-1 (phase II, N = 101)
Âge (ans) Médiane, (EIQ) ≥ 65 ans, n (%)	51(42,5-63,5) 6 (19,3)	58 (51-64) 24 (24)
Sexe, n (%) Homme	20 (65,4)	68 (67)
Histologie / cytologie, n (%) LDGCB LFT LMPGCB LF/LMC	22 (71) 0 6 (19,3) 3 (9,7)	77 (76) 16 (16) 8 (8) 0 (0)
Stade de la maladie, n (%) III-IV	n.r.	86 (85)
Statut CD19, n (%) Positif	n.r.	74 (90)**
Sous-type moléculaire, n (%) Double expression Haut grade †	n.r.	30 (64)‡ 7 (15)‡
Statut au dernier traitement, n(%) Réfractaire Récidivant après autogreffe	18 (58) 13 (42)	80 (79) 21 (21)
Traitements antérieurs, médiane (étendue)	3,5 (1-12)	3 (2-4)
Autogreffe antérieure, n (%) Allogreffe antérieure, n (%)	n.r. n.r.	25 (25) 0 (0)
ECOG, médiane (étendue) ECOG 0, n (%) ECOG 1, n (%)	n.r. n.r.	42 (41,6) 59 (58,4)
IPI > 2, n (%)	26 (83,8) §	46 (46)
Dose de cellules CAR-T, cellules/kg	1x10 ⁶ -6x10 ⁶	1x10 ⁶ -2x10 ⁶

* Les données de cette étude ont été calculées par l'INESSS.

** Calculé sur un total de 90 patients

† Comprend les lymphomes à cellules B double-hit, triple hit (réarrangements géniques impliquant BCL2, BCL6 et MYC) et les lymphomes à cellules B sans autre spécificité (NOS) (voir section 2.1.2).

‡ Calculé sur un total de 47 patients.

§ IPI secondaire ajusté pour l'âge (sAAPI).

Sigles – ECOG : European Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; IPI : international pronostic index; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; LF : lymphome folliculaire; LFT: LF transformé; LMC: leucémie lymphoïde chronique; LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B; n.r. : non rapporté.

Sources : Locke *et al.*, 2019; Gilead, 2018b; Kochenderfer *et al.*, 2017a; Kochenderfer *et al.*, 2017b; Neelapu *et al.*, 2017; Kochenderfer *et al.*, 2015.

Tous les patients des deux études ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive à base de cyclophosphamide (ZUMA-1: 500 mg/m²; NCT00924326: 60 ou 120 mg/kg) et de fludarabine (ZUMA-1: 30 mg/m²; NCT00924326: 75 ou 125 mg/m²). Cependant, aucune chimiothérapie de transition n'était permise selon le protocole établi (voir la [section 3.3.1](#)). Les doses de cellules CAR-T par kilogramme administrées variaient de 1x10⁶ à 6x10⁶ dans l'étude NCT00924326 et de 1x10⁶ à 2x10⁶ dans l'étude ZUMA-1 (limite de 2x10⁸ cellules). De plus, le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration de l'axi-cel a été de 23 jours (étendue : 15-72) pour les 101 patients traités de l'étude ZUMA-1 [HAS, 2018].

4.2.3 Réponse tumorale et durée

Les données relatives à l'efficacité clinique de l'axi-cel issues des études NCT00924326 et ZUMA-1 sont présentées dans le tableau 6. Le taux de réponse global au traitement évalué par les investigateurs avant l'administration d'une autre thérapie (telle qu'une greffe de cellules souches ou un second traitement par l'axi-cel) est le critère d'évaluation principal. Les données issues de l'évaluation du comité indépendant sont toutefois considérées, car elles sont moins sujettes au biais de mesure.

Tableau 6 Résultats des études NCT00924326 et ZUMA-1 portant sur l'efficacité (taux de réponse global) de l'axicabtagene ciloleucel (comité indépendant)

PARAMÈTRE CLINIQUE	NCT00924326 (lymphome)	ZUMA-1	
	Patients traités (N = 31)*	Patients traités (N = 101)	Patients inclus (N = 111)**
Réponse à 8,7 mois	N = 22 *	N = 92[†]	
TRG, n (%) [IC 95 %]	16 (73)	75 (82) [n.r.]	85 (77) [n.r.] [‡]
réponse complète, n(%)	12 (55)	48 (52)	57 (41) [‡]
réponse partielle, n (%)	4 (18)	27 (29)	11 (10)
Réponse à 8,7 mois		N = 101	
TRG, n (%) [IC 95 %]	n.r.	72 (71) [61 -80]	n.r.
réponse complète, n (%)	n.r.	52 (51)	n.r.
réponse partielle, n (%)	n.r.	20 (20)	n.r.
Réponse à 15,4 mois			
TRG, n (%) [IC 95 %]	n.r.	71 (71) [n.r.]	n.r.
réponse complète, n(%)	n.r.	51 (51)	n.r.
réponse partielle, n (%)	n.r.	20 (20)	n.r.
Réponse à 27,1 mois	N = 31 *		
TRG, n (%) [IC 95 %]	22 (71)	75 (74) ■	■
réponse complète, n(%)	17 (55)	55 (54)	■
réponse partielle, n (%)	5 (16)	20 (20)	■
Durée médiane de la réponse, mois [IC 95 %]			
À 15,4 mois			
Pts répondeurs	n.r.	n.r.	n.r.
Pts avec réponse complète	n.r.	NA [12,9- NE] [‡]	n.r.
À 27,1 mois			
Pts répondeurs	n.r.	NA [10,9 – NE]	n.r.
Pts avec réponse complète	n.r.	NA [NE – NE]	n.r.

Analyse *per protocol*; calculs effectués par les auteurs du présent avis à partir des données évaluées par les investigateurs de l'étude; analyse en intention de traiter non disponible.

** Patients ayant été inclus dans l'étude à la suite de l'acceptation du produit d'aphérèse par le fabricant (groupe intention de traiter).

† Évaluation selon les investigateurs. Le TRG obtenu avec l'axi-cel est statistiquement différent d'un TRG pré-spécifié de 20 % issu de données historiques ($p < 0,001$)

‡ Évaluation selon les investigateurs [Neelapu *et al.*, 2017].

Sigles – IC : intervalle de confiance; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; NA : non atteint; NE : non évaluable; n.r. : non rapporté; pts : patients; TRG : taux de réponse global.

Sources : Locke *et al.*, 2019; Gilead, 2018b; HAS, 2018; Kochenderfer *et al.*, 2017a; Kochenderfer *et al.*, 2017b; Neelapu *et al.*, 2017; Kochenderfer *et al.*, 2015.

En résumé, dans l'étude NCT00924326, le taux de réponse global (TRG) a été de 73 % (16/22 patients) chez les 22 patients atteints d'un LGCB avec 55 % de réponses complètes (12/22 patients) à plus de 2 ans de suivi. La durée médiane de la réponse a été de 13,5 mois [IC 95 % : 7,5-19,5]; 59 % des patients qui ont obtenu une réponse l'ont maintenue jusqu'au moment de la dernière évaluation (durée médiane du suivi non précisée) et tous ceux qui ont obtenu une réponse complète l'ont maintenue de 11 à 56 mois (médiane : 17 mois [IC 95 % : 7,5-23,9]).

L'analyse primaire des données de ZUMA-1 a été effectuée à 8,7 mois afin de comparer le taux de réponse des 92 premiers patients traités avec l'axi-cel à un taux de réponse de référence de 20 % issu de données historiques concernant des patients atteints d'un LDGCB r/r. L'analyse permet de distinguer un traitement ayant un taux de réponse de 40 % d'un autre ayant un taux de réponse pré-spécifié de 20 % ou moins, avec une puissance d'au moins 90 % et un risque unilatéral de 2,5 % [Neelapu *et al.*, 2017]. Selon l'évaluation des investigateurs, le TRG a été de 82 % (intervalle de confiance non rapporté) avec 52 % de réponses complètes.

Pour cette même durée de suivi, un produit de leucaphérèse a été obtenu pour 111 patients (groupe « intention de traiter »); 101 d'entre eux ont effectivement été traités avec l'axi-cel (groupe « *per protocol* » nommé par les investigateurs groupe « intention de traiter modifié » – mITT). L'analyse en *per protocol* montre un TRG de 71 % [IC 95 % : 61-80] avec un taux de réponse complète de 51 %, selon l'évaluation du comité indépendant; l'évaluation des investigateurs indique un TRG de 82 % et un taux de réponse complète de 55 % [Bouchkouj *et al.*, 2019; EMA, 2018; HAS, 2018; Gilead, 2017a; Neelapu *et al.*, 2017].

L'analyse en *per protocol* des données de suivi de 15,1 et 27,1 mois, selon le comité indépendant montre une légère augmentation du TRG qui passe de 72 % [IC 95 % : 62-81] à 74 % [IC 95 % : 62-81] et du taux de réponse complète qui passe de 51 % à 54 % [Locke *et al.*, 2019; Gilead, 2018b; HAS, 2018; Neelapu *et al.*, 2017]. L'analyse en intention de traiter indique des TRG de 66 % et 58 % à 15,1 et 27,1 mois respectivement, avec des taux de réponse complète de 47 % et 50 %. Une analyse exploratoire montre que le taux de réponse à 2 ans semble être peu influencé par les facteurs pronostiques tels que l'IPI, les sous-types histologiques et moléculaires ainsi que l'histoire de la maladie (nombre de traitements antérieurs, statut CD19) (annexe C-1).

Durée de la réponse

Selon l'évaluation des investigateurs de l'étude ZUMA-1, le délai d'apparition de la réponse a été de 1 mois [EIQ : 1,0-1,0]. Onze des 33 patients qui ont obtenu une réponse partielle à 1 mois et 11 des 24 autres chez qui la maladie s'était stabilisée à 1 mois ont par la suite obtenu une réponse complète. La plupart des conversions ont eu lieu environ 6 mois après l'administration du traitement [Locke *et al.*, 2019].

La durée médiane de la réponse a été de 11,1 mois [IC 95% : 4,2 - non évaluable] chez les 84 patients qui ont obtenu une réponse selon l'évaluation des investigateurs. L'évaluation du comité indépendant indique que la médiane n'a pas été atteinte lors du suivi de 27,1 mois [IC 95% : 10,9 mois - non évaluable]. À 2 ans de suivi, 36% des 101 patients ont maintenu une réponse au traitement avec 35% encore en rémission (réponse complète), selon l'évaluation du comité indépendant [Locke *et al.*, 2019].

Il est à noter que le degré de concordance des évaluations entre les investigateurs et le comité indépendant de révision des données était de 81% pour le TRG, avec un coefficient kappa²⁰ de 0,45 [IC 95% : 0,24 – 0,65]; ce qui suggère un degré d'accord faible à modéré [Locke *et al.*, 2019]. Le degré de concordance est plus élevé pour l'évaluation du taux de réponse complète (kappa : 0,80 [IC 95% : 0,68 – 0,92]) [Locke *et al.*, 2019].

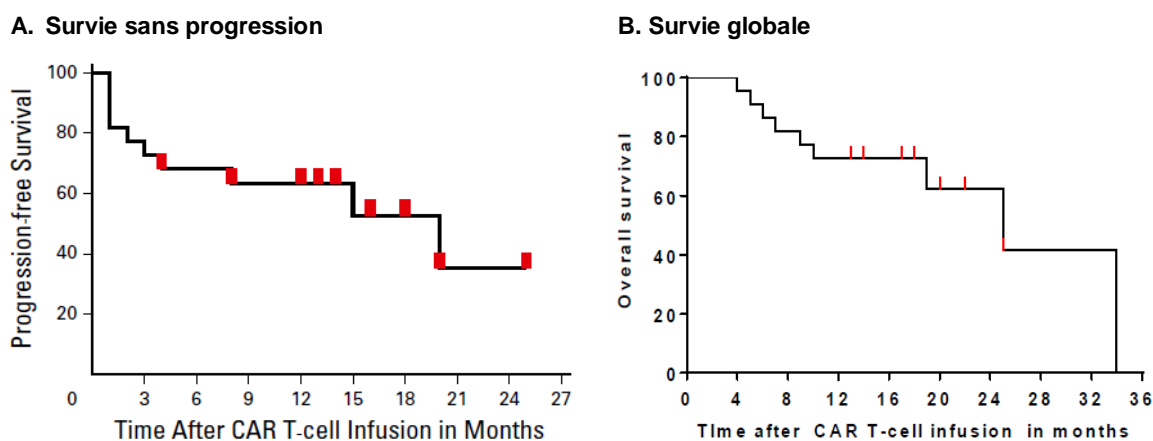
Aucune donnée sur la durée de la réponse au traitement n'a été rapportée pour l'étude NCT00924326.

4.2.4 Survie sans progression et survie globale

Étude NCT00924326

Les données de survie ne sont disponibles que pour 22 des 31 patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B [Kochenderfer *et al.*, 2017a]. Le taux de survie sans progression²¹ à 12 mois a été estimé à 63,3% (intervalle de confiance non rapporté) et le taux de survie global²² à 24 mois à environ 65% (intervalle de confiance non rapporté) (figure 5).

Figure 5 Courbes de survie de Kaplan-Meier chez 22 patients traités avec l'axicabtagene ciloleucel



Source : Kochenderfer *et al.*, 2017a.

²⁰ Mesure du degré de concordance entre deux évaluateurs.

²¹ La survie sans progression est définie comme étant la durée entre la date d'administration de l'axi-cel et celle où la progression de la maladie est constatée [Kochenderfer *et al.*, 2017a].

²² Définition non précisée.

Étude ZUMA-1

La survie sans progression est définie par les investigateurs comme étant l'intervalle de temps entre l'administration de l'axi-cel et la progression de la maladie ou le décès (toutes causes confondues). Ce critère clinique a été estimé selon les investigateurs en considérant toutes les évaluations obtenues avant l'initiation d'une nouvelle thérapie anti-cancer (excluant la greffe). L'évaluation selon le comité de révision des données exclut les patients qui ont reçu toute autre nouvelle thérapie antinéoplasique incluant la greffe. Les résultats pour le suivi à 2 ans sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Survie sans progression chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B traités avec l'axicabtagene ciloleucl

ZUMA-1 (N = 101; suivi médian : 27,1 mois)		
	Investigateur	Comité indépendant
Censure, n (%)	40 (40)	■
Durée médiane de la survie sans progression, mois [IC 95%]	5,9 [3,3 – 15,0]	■
Survie sans progression, % [IC 95%] Probabilité à 3 mois	■	■
6 mois	■	■
12 mois	■	■
18 mois	■	■
24 mois	■	■

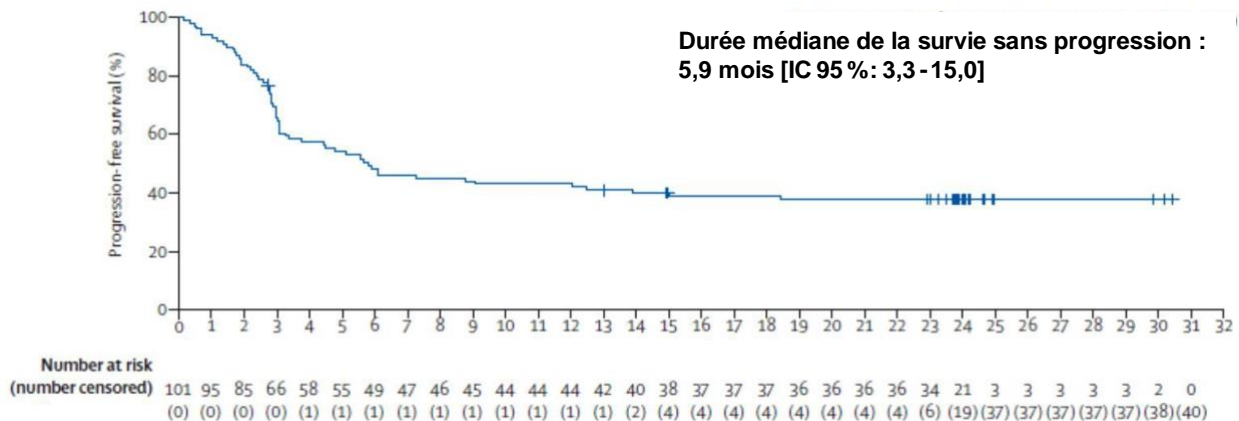
Sigles – IC : intervalle de confiance; NE : non évaluable.

Sources : Locke *et al.*, 2019; Gilead, 2018b.

Lors de l'analyse en *per protocol* (N = 101), la médiane de la survie sans progression a été estimée, selon les investigateurs, à 5,9 mois au cours des trois temps de suivi ([figure 6](#)).

Selon le comité indépendant, la médiane a été évaluée à 9,1 mois [IC 95 % : 5,8-12,5] et à ■ pour les suivis à 15,1 et 27,1 mois, respectivement [Locke *et al.*, 2019; HAS, 2018]. L'analyse en intention de traiter (N = 111) à 15,1 mois de suivi indique une médiane de 6,3 mois [IC 95 % : 4,0-12,7] selon les investigateurs et de 9,5 mois [IC 95 % : 6,1-12,9] selon le comité indépendant; ces estimations demeurent les mêmes à 27,1 mois de suivi (investigateurs : ■; comité indépendant : ■ [Gilead, 2018b; HAS, 2018].

Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez 101 patients traités avec l'acicabtageniciloleucel, selon les investigateurs (suivi de 27 mois)

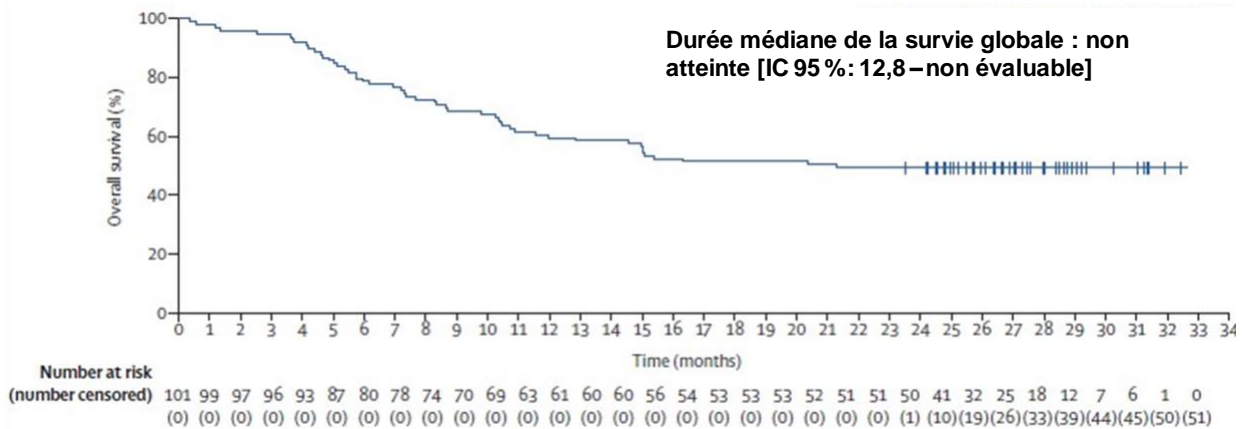


Source : Locke *et al.*, 2019.

L'estimation par le comité indépendant de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier donne des probabilités de ■ % à 6 mois, de ■ % à 12 mois et de ■ % à 24 mois ([tableau 7](#)).

Selon l'analyse en *per protocol*, la durée médiane de la survie globale n'a pas été atteinte [IC 95 % : 12,8 - non évaluable] (figure 7) et le taux de survie globale à 24 mois a été estimé par les investigateurs à 50,5 % [IC 95 % : 40,2-59,7].

Figure 7 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez 101 patients traités avec l'acicabtagene ciloleucel, selon les investigateurs (suivi de 27 mois)



Source : Locke *et al.*, 2019.

Certains patients ■ ont commencé une autre thérapie antinéoplasique à la suite de l'administration de l'axi-cel et 2 des 39 patients qui ont été considérés en rémission par les investigateurs ont reçu une alloGCS à la date de clôture des données (11 août 2018). Par ailleurs, 9 (9 %) patients ont reçu un deuxième traitement avec l'axi-cel ([tableau 4](#)). Aucun patient n'a reçu d'autogreffe [Locke *et al.*, 2019].

4.3 Innocuité de l'axicabtagene ciloleucel

4.3.1 Décès observés à la suite de la perfusion de l'axicabtagene ciloleucel

La thérapie par l'axi-cel entraîne des événements indésirables aigus que l'on peut contrôler avec une prise en charge adéquate, selon les experts consultés. Cependant, des événements fatals dus à la progression du LDGCB et à des événements indésirables ont été observés après la perfusion de l'axi-cel (tableau 8).

Tableau 8 Décès survenus à la suite de la perfusion de l'axicabtagene ciloleucel

CAUSE DU DÉCÈS	ZUMA-1 (N = 101) n, (%) Suivi médian 15,4 mois	ZUMA-1 (N = 101) n, (%) Suivi médian 27,1 mois
Décès post-traitement	44 (43,6)	50 (49,5)
Principale cause du décès		
Événement indésirable	3 (3,0)	3 (3,0)
Progression de la maladie	37 (36,6)	■
Autre cause*	4 (4,0)	■
Survenue du décès		
Dans les 30 jours post-traitement	■	■
> 30 jours et < 3 mois (92 jours) post-traitement	■	■
≥ 3 mois (92 jours) post-traitement	■	■

* Patients décédés des suites de leur maladie après avoir reçu un autre traitement anti-néoplasique.

Sources : Locke *et al.*, 2019; HAS, 2018; Neelapu *et al.*, 2017.

Deux (2 %) décès ont été directement attribués à l'administration de l'axi-cel (syndrome de relargage des cytokines associé à une lymphohistiocytose hémophagocytaire de grade 5 et un autre associé à un arrêt cardiaque) [Neelapu *et al.*, 2017]. Un décès a été rapporté dans l'étude NCT00924326 [Kochenderfer *et al.*, 2015].

Près de 50 % (50/101) des patients perfusés sont décédés des suites de leur maladie [Locke *et al.*, 2019]. Au total, 3 (3 %) patients sont décédés d'effets indésirables. Deux décès ont été directement attribuables à l'administration de l'axi-cel.

4.3.2 Autres événements indésirables

Les événements indésirables ont été répertoriés selon les classifications MedDRA version 19.0 et CTCAE version 4.03²³.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés, tous grades confondus (chez au moins 15 % des patients de l'étude ZUMA-1) ont été le syndrome de relargage des cytokines (93 %), des événements neurologiques (67 %), des cytopénies (93 %), des infections (38 %) et des épisodes d'hypogamma-globulinémie dus à une aplasie des lymphocytes B (19 %) [Locke *et al.*, 2019; HAS, 2018; Neelapu *et al.*, 2017]. Une analyse *post-hoc* a montré que le profil d'innocuité observé chez les patients âgés de plus de 65 ans inclus dans l'étude ZUMA-1 (n = 27) était comparable à celui des autres patients moins âgés (n = 81) [Sano *et al.*, 2018].

Événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier observés dans les deux essais cliniques sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 Incidence des événements indésirables d'intérêt particulier possiblement reliés au traitement par l'axicabtagene ciloleucel

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE	NCT00924326 (lymphome, n = 31)*	ZUMA-1 (N = 101) Suivi médian 15,4 mois	ZUMA-1 (N = 108)** Suivi médian 27,1 mois
Tous les EI (grade ≥ 3), n (%)	-	96 (95)	106 (98)
EI d'intérêt particulier (grade ≥ 3), n(%)			
SRC	13 (65)	13 (12,9)	12 (11,1)
Événement neurologique	20 (65)	28 (27,8)	35 (32,4)
Infection	-	23 (22,8)	30 (27,8)
Thrombocytopénie	-	38 (37,6)	43 (39,8)
Neutropénie	-	79 (78,2)	86 (79,6)
Anémie	-	43 (42,6)	49 (45,4)

* Analyse en *per protocol*; calculs effectués par l'INESSS à partir des données évaluées par les investigateurs; analyse en intention de traiter non disponible.

** Patients des phases I et II de l'essai ZUMA-1.

Sigles – EI : événement indésirable; SRC : syndrome de relargage des cytokines.

Sources : Locke *et al.*, 2019; HAS, 2018; Neelapu *et al.*, 2017.

L'événement indésirable le plus fréquemment associé au traitement a été le syndrome de relargage des cytokines, complication due à une réaction sévère, potentiellement létale, ressemblant à un choc et s'accompagnant de symptômes graves au niveau du système cardiovasculaire et du système nerveux central. Il est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent associée à des bronchospasmes et à une hypoxie, ainsi qu'à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et à des angio-œdèmes. Une insuffisance respiratoire aiguë avec ou sans œdème pulmonaire peut également survenir [Wang et Han, 2018].

²³ MedRA, Dictionnaire médical des affaires réglementaires, définit une terminologie standardisée pour la classification des événements indésirables. La classification CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events, définit les grades de toxicité des événements indésirables comme suit : Grade 1 : réactions légères, par exemple des réactions nécessitant des traitements symptomatiques; Grade 2 : réactions modérées, par exemple des réactions nécessitant des thérapies par voie intraveineuse; Grade 3 : réactions sévères, par exemple des réactions nécessitant des doses faibles de vasopresseurs ou une supplémentation en oxygène; Grade 4 : réactions potentiellement mortelles, par exemple celles nécessitant des vasopresseurs à fortes doses ou une intubation; Grade 5 : décès.

Le syndrome de relargage des cytokines a été observé chez presque tous les patients de l'étude ZUMA-1 (92,6 %) et 11,1 % de ceux-ci ont expérimenté un épisode sévère (grade 3 ou 4 selon le système de classification de Lee [2014]) [Locke *et al.*, 2019; Neelapu *et al.*, 2017]. La majorité des événements est survenue durant la première semaine suivant l'administration de l'axi-cel (médiane de 2 jours; étendue : 1-12); la durée médiane des épisodes a été de 8 jours au suivi de 1 an et de [REDACTED] au suivi de 2 ans [HAS, 2018]. Un patient a cependant expérimenté un syndrome de relargage des cytokines durant [REDACTED]. Aucun épisode n'est survenu au-delà de 3 semaines après l'administration de l'axi-cel. Parmi les patients qui ont présenté un épisode, 43 % ont été traités avec le tocilizumab (inhibiteur de l'interleukine 6) et 27 % avec des stéroïdes [Neelapu *et al.*, 2017]. Dans l'étude NCT00924326, les données sur le syndrome de relargage des cytokines ne sont disponibles que pour 20 des 31 patients d'intérêt : 13 (65 %) d'entre eux ont expérimenté un épisode sévère [Rossi *et al.*, 2018].

D'autres événements indésirables d'intérêt particulier de grades 3 et 4, qu'ils soient reliés ou non à l'axi-cel ont été observés tels que des événements neurologiques (32 %), dont des encéphalopathies, des cas de syndrome confusionnel, de somnolence et d'aphasie (30 % des patients); des cas de thrombocytopénie (40 %); des cas de neutropénie (80 %); des cas d'anémie (45 %) et d'infection (28 %) [Locke *et al.*, 2019].

La majorité (93 %) des événements neurologiques, tous grades confondus, sont survenus durant la première semaine suivant l'administration de l'axi-cel (médiane de 5 jours; étendue : 1-17); la durée médiane des épisodes a été de 17 jours au suivi de 1 an et de [REDACTED] au suivi de 2 ans [Gilead, 2018b; Neelapu *et al.*, 2017]. Un patient a cependant expérimenté des événements neurologiques durant [REDACTED] et [REDACTED]. Dans l'étude NCT00924326, des événements neurologiques sévères ont été observés dans 65 % des cas (20/31) [Rossi *et al.*, 2018; Kochenderfer *et al.*, 2015].

La cytopénie (définie comme une diminution cliniquement significative des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs) survient fréquemment chez les patients atteints d'un LNH r/r. Elle peut être due à l'évolution de la maladie sous-jacente, à la chimiothérapie lymphodéplétive, aux traitements antérieurs (chimiothérapie, radiothérapie, greffe de CSH) ou au traitement par l'axi-cel. Les cas de cytopénie prolongée (non résolus après 30 jours) de grades 3 et 4 et reliés à l'axi-cel ont été observés chez 29,6 % des patients de l'étude ZUMA-1. Des événements d'hypogamma-globulinémie de grades 1 et 2 ont été rapportés chez [REDACTED] des patients. Les premiers signes de récupération ont été observés 9 mois après l'administration de l'axi-cel. À 2 ans de suivi, 25 % des patients ont continué à présenter une hypogamma-globulinémie. Aucun décès en lien avec un épisode infectieux associé à une cytopénie prolongée n'a été rapporté [Locke *et al.*, 2019].

La durée moyenne d'hospitalisation des patients qui ont été traités avec l'axi-cel a été de [REDACTED] [Gilead, 2017a]. Les taux de réadmission ainsi que la durée de séjour aux soins intensifs ne sont pas disponibles.

4.3.3 Persistance des cellules CAR-T et risque cancérigène

Les patients ont été évalués tous les 3 mois suivant l'administration de l'axi-cel afin de mesurer la persistance des cellules CAR-T et de détecter la présence potentielle de rétrovirus compétents pour la réplication (RCR). La durée médiane de suivi des patients de ZUMA-1 était de 27,1 mois (IQR : 25,7-28,8) [Locke *et al.*, 2019]. Après 24 mois de suivi, le transgène CAR a pu être détecté dans le sang périphérique par PCR quantitative (*quantitative polymerase chain reaction*) en temps réel chez 21 des 32 patients de l'étude ZUMA-1 ayant obtenu une réponse objective [Locke *et al.*, 2019].

Plusieurs études ont montré l'existence d'une association entre l'expansion des cellules CAR-T dans le sang et l'occurrence d'effets indésirables ou d'une réponse positive à la suite d'une thérapie CAR T anti-CD19 [Kochenderfer *et al.*, 2017a; Neelapu *et al.*, 2017; Turtle *et al.*, 2016]. Des données préliminaires sur l'utilisation de l'axi-cel en contexte réel de soins chez 22 patients atteints d'un LNH r/r semble confirmer une association avec l'occurrence d'effets indésirables. Cependant, aucune association n'a été observée entre la persistance des cellules CAR-T et la réponse anti-tumorale [Spiegel *et al.*, 2018].

Par ailleurs, aucun événement de RCR ni de transformation maligne des cellules CAR-T n'a été rapporté à la suite de l'administration de l'axi-cel. En effet, des analyses sur les sites d'intégration du vecteur utilisé dans la production de l'axi-cel indiquent qu'il n'y aurait pas de sites préférentiels d'intégration du vecteur rétroviral ou d'immortalisation induite par le vecteur ou d'expansion clonale des cellules CAR-T [Chang *et al.*, 2019]. Cependant, la durée de suivi de 2 ans ne permet pas d'exclure la présence d'un risque cancérigène à long terme.

4.3.4 Immunogénicité

L'immunogénicité humorale de l'axi-cel a été déterminée en mesurant le taux d'anticorps anti-FMC63 sérique ainsi que d'anticorps anti-albumine de sérum bovin avant et après l'administration du traitement. [REDACTED] patients de l'étude ZUMA-1 ont présenté un test négatif pour la présence d'anticorps anti-FMC63 avant la perfusion; la présence d'anticorps anti-FMC63 induits par le traitement n'a été observée chez aucun patient [Locke *et al.*, 2019]. [REDACTED]

[REDACTED]. Les anticorps anti-albumine de sérum bovin ont été détectés chez [REDACTED] patients testés avant l'administration de l'axi-cel; la présence d'anticorps anti-albumine de sérum bovin induits par le traitement a été observée chez [REDACTED] patients alors qu'ils n'en présentaient pas avant le traitement. Les données sont préliminaires et ne permettent pas de déterminer si l'un ou l'autre des anticorps a eu un impact sur l'expansion de l'axi-cel. Il est également difficile de déterminer si ces anticorps sont associés à la réponse au traitement ou à la survenue d'effets indésirables [Gilead, 2017a].

4.4 Impact sur la qualité de vie liée à la santé

Peu de résultats sont disponibles sur l'impact du traitement avec l'axi-cel sur la qualité de vie des patients. Dans l'étude ZUMA-1, cet impact a été évalué dans un sous-échantillon de [REDACTED] patients à l'aide du questionnaire EQ-5D-3L [Gilead, 2018b]. Ce dernier est la version à 3 niveaux du questionnaire de qualité de vie EQ-5D. Celui-ci comprend le système descriptif EQ-5D et l'échelle visuelle analogique EQ (EQ VAS). Le système descriptif EQ-5D-3L comprend les cinq dimensions suivantes : mobilité, soins personnels, activités quotidiennes, douleur / inconfort et anxiété / dépression. Chacune comporte trois niveaux: pas de problèmes, quelques problèmes et des problèmes extrêmes [Rabin et de Charro, 2001].

Tableau 10 Scores moyens du questionnaire EQ-5D-3L avant et après l'administration de l'axicabtagene ciloleucel chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B réfractaire

VISITE	N	MOYENNE	ÉCART STANDARD	P50	MINIMUM	MAXIMUM
Pré-traitement						
À 1 mois						
À 3 mois						
À 6 mois						

Source : Gilead, 2018b.

On observe [redacted] (tableau 10). Cependant, après 3 mois, la qualité de vie retourne à la normale (légère augmentation non significative). [redacted]

[redacted] selon le temps de mesure. De plus, l'étude a un échantillon de petite taille et présente des données capturées sur une courte durée de suivi (6 mois), ce qui limite grandement la portée des résultats.

4.5 Données préliminaires sur l'efficacité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins

4.5.1 Efficacité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins

Deux études rétrospectives évaluent l'innocuité et l'efficacité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins [Jacobson *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018]. Comparativement à ZUMA-1, elles utilisent des critères d'admissibilité plus larges et permettent le recours à une chimiothérapie de transition. Les principales caractéristiques des patients de ces deux études sont présentées comparativement à celles de ZUMA-1 dans le tableau 11.

Tableau 11 Principales caractéristiques des patients des études en contexte réel de soins comparativement à celles de l'étude ZUMA-1

CARACTÉRISTIQUE DES PATIENTS	ÉTUDE DE JACOBSON <i>et al.</i> (N = 104)	ÉTUDE DE NASTOUPIL <i>et al.</i> (N = 293)	ZUMA-1 suivi de 1 an (N = 101)
Âge (ans) Médiane, (étendue) ≥ 65 ans	63,8 (21-80) n.r.	60 (21-83) 96 (33)	58 (23-76) 24 (24)
Sexe, n (%) Homme	n.r.	189 (65)	68 (67)
Histologie / cytologie, n (%) LDGCB LFT LMPGCB Autre	45 (43) 16 (15)* 6 (6) 37 (36)	197 (68)** 75 (26)** 17 (6)**	77 (76) 16 (16) 8 (8) 0 (0)
Stade de la maladie, n (%) III-IV	n.r.	240 (84) [†]	86 (85)
ECOG, n (%) 0-1 ≥ 2	94 (90) 10 (10)	232 (81) [‡] 56 (19) [‡]	101 (100) 0 (0)
IPI >2	48 (46)	158 (55) [‡]	46 (46)

CARACTÉRISTIQUE DES PATIENTS	ÉTUDE DE JACOBSON <i>et al.</i> (N = 104)	ÉTUDE DE NASTOUPIL <i>et al.</i> (N = 293)	ZUMA-1 suivi de 1 an (N = 101)
Statut au dernier traitement, n(%)			
Réfractaire	95 (91)	221 (77) [†]	80 (79)
Récidivant	9 (9)	-	21 (21)
Autogreffe antérieure, n(%)	28 (27)	95 (33) [‡]	25 (25)
Allogreffe antérieure, n(%)	3 (3)	7 (2)	0 (0)
Chimiothérapie de transition, n(%)	42 (40)	158 (55) [†]	0 (0)
Admissibilité à ZUMA-1, n (%)	42 (40)	164 (57) [†]	101 (100)

* Lymphome à cellules B de haut grade

** Calculé sur un total de 289 patients.

† Calculé sur un total de 286 patients.

‡ Calculé sur un total de 288 patients.

Sigles – TRG : taux de réponse global; SRC : syndrome de relargage des cytokines; ECOG : European Cooperative Oncology Group; EI : événement indésirable; IPI : international pronostic index; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; LFT : lymphome folliculaire transformé; LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

Sources : Jacobson *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018; Neelapu *et al.*, 2017.

La première étude comprend une cohorte de patients traités avec l'axi-cel commercialement disponible, entre décembre 2017 et octobre 2018, dans 6 centres hospitaliers universitaires américains [Jacobson *et al.*, 2018]. Au total, 108 patients ont été traités avec l'axi-cel et suivis sur une durée médiane de 5,6 mois; 13 (11 %) patients chez qui une leucaphérèse avait été effectuée n'ont pu recevoir la thérapie avec l'axi-cel²⁴. Précisons que les caractéristiques des patients sont disponibles pour 104 patients seulement.

La seconde étude regroupe 274²⁵ patients traités avec l'axi-cel dans 17 centres hospitaliers universitaires américains. Vingt et un (7 %) patients n'ont pu être traités dont 12 qui sont décédés des suites de leur maladie. La durée médiane du suivi a été de 3,9 mois [Nastoupil *et al.*, 2018]. Environ 40 % des patients de l'étude de Jacobson [2018] répondaient aux critères d'admissibilité de ZUMA-1; cette proportion s'élève à 57 % dans l'étude de Nastoupil [2018]. Par ailleurs, 40 % et 57 % des patients ont reçu une chimiothérapie de transition dans les deux études ([tableau 11](#)).

Les résultats portant sur l'efficacité de l'axi-cel en contexte réel de soins sont présentés dans le [tableau 12](#) et comparés à ceux de ZUMA-1. Le taux de réponse global a été de 71 % avec 43 % de réponses complètes dans l'étude de Jacobson [2018]. La durée médiane de la réponse a été de 4,9 mois [IC 95 % : 4,9 - NE] et celle de la survie sans progression de 5,6 mois [IC 95 % : 2,9-NE]. Dans l'étude de Nastoupil [2018], le taux de réponse global à 3 mois a été de 81 % avec 57 % de réponses complètes et la durée médiane de la réponse a été de 6,2 mois [IC 95 % : 4,6 - NE]. Il est à noter qu'au moins 40 % des patients des deux études avaient reçu une chimiothérapie de transition.

²⁴ Six patients ont connu une récurrence, deux souffraient d'infection, un était en rémission à la suite de la chimiothérapie de transition, un avait un autre type de cancer. De plus, trois lots de cellules CAR-T étaient « hors spécifications commerciales ».

²⁵ Sont inclus trois patients de l'étude ZUMA-9 qui ont reçu un lot de cellules CAR-T qui ne répondait pas aux spécifications commerciales.

Tableau 12 Efficacité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins comparativement à ZUMA-1

EFFICACITÉ CLINIQUE	ÉTUDE DE JACOBSON <i>et al.</i>	ÉTUDE DE NASTOUPIL <i>et al.</i>	ZUMA-1 (Suivi de 1 an)
N	108	248	101
Meilleur TRG, n (%)	67 (71) *	201 (81)**	82 (82)
TRG à 6 mois, n (%)	22 (43) †		
Réponse complète, n (%)	42 (44) *	142 (57)**	55 (55)
Réponse partielle, n (%)	25 (26) *		27 (27)
Survie sans progression, médiane [IC 95 %]	5,6 [2,9 - NE]	6,2 [4,6 - NE] ‡	5,8 [3,3 - NE]
Durée de la réponse, médiane [IC 95 %]	4,9 [4,9 - NE]	-	11,1 [3,9 - NE]

* Calculé sur un total de 95 patients.

** Mesure de la réponse à 3 mois.

† Calculé sur un total de 51 patients qui ont un suivi de 6 mois.

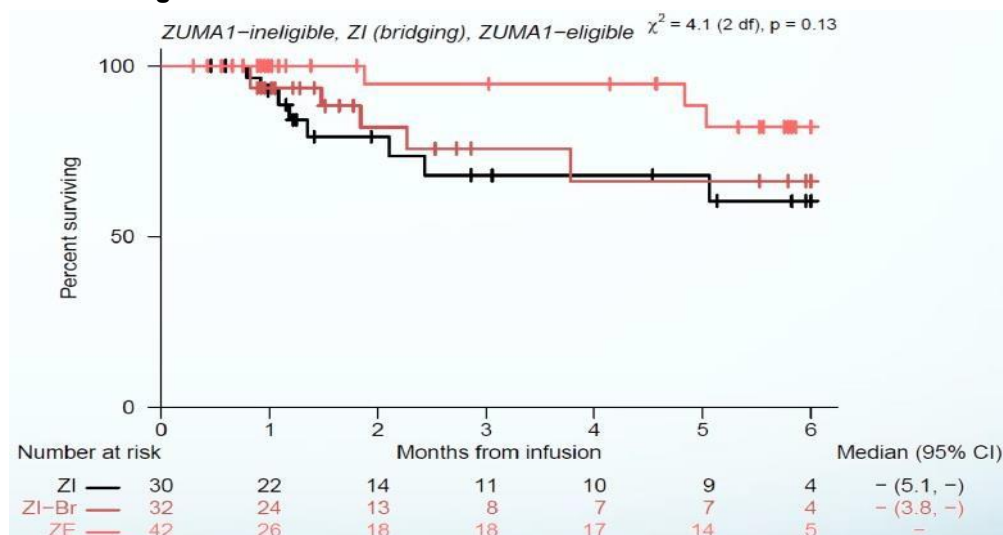
‡ Estimé sur un total de 232 patients.

Sigles – TRG : Taux de réponse global; SRC : syndrome de relargage des cytokines; EI : événement indésirable; NE : non évaluable

Sources : Jacobson *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018; Neelapu *et al.*, 2017.

Les auteurs notent que 50 % des patients qui ont initialement eu une réponse partielle ont obtenu une réponse complète plus tard au cours du suivi. Une différence non significative ($p=0,13$) de la survie globale à 6 mois a été observée entre les patients qui respectaient tous les critères de ZUMA-1 (taux de 82,4%), ceux qui respectaient les critères de ZUMA-1, mais qui avaient reçu une chimiothérapie de transition (taux de 66,5 %) et ceux qui n'en respectaient aucun (taux de 60,2 %) ([figure 8](#)).

Figure 8 Courbe de survie globale chez des patients atteints d'un lymphome traités avec l'axicabtagene ciloleucel



Abréviations – ZE : admissible à ZUMA-1; ZI-BR: admissible à ZUMA-1 et ayant reçu une chimiothérapie de transition; ZI : non admissible à ZUMA-1

Source : Jacobson *et al.*, 2018.

Par ailleurs, l'étude de Jacobson [2018] a permis d'identifier certains facteurs pronostiques de la réponse positive (faible niveau de la protéine C-réactive au jour 0, compte absolu de lymphocytes élevé au moment de la leucaphérèse) et de la toxicité (concentrations élevées de protéine C-réactive et de la ferritine post-traitement). Un score ECOG de 2 et plus est associé de manière statistiquement significative à une réponse anti-

tumorale moindre. Il en va de même pour la charge tumorale bien que l'association ne soit pas statistiquement significative. De plus, cinq facteurs ont été associés de manière statistiquement significative à une réponse complète durable jusqu'à au moins trois mois : sexe féminin, statut ECOG de 0 ou 1, LNH récidivant, faible charge tumorale, admissibilité selon les critères de ZUMA-1 [Nastoupil *et al.*, 2018].

4.5.2 Innocuité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins

Dans l'étude de Jacobson [2018], 30 % (31/104) des patients ont dû être transférés à l'unité de soins intensifs à la suite de l'administration de l'axi-cel (tableau 13). De plus, 19 % des patients ont dû être réadmis à l'hôpital. Au total, 17 (16 %) cas sévères de syndrome de relargage des cytokines ont été observés ainsi que 29 (39 %) événements neurologiques sévères. Bien que le délai d'apparition et la durée médiane de ces événements aient été similaires à ceux observés dans ZUMA-1, leur fréquence apparaît plus élevée dans l'étude réalisée en contexte de soins réel. Selon les auteurs, le recours à la chimiothérapie de transition chez des patients qui répondent aux critères d'inclusion de l'étude ZUMA-1 ne semble pas avoir amélioré la réponse au traitement ni avoir eu d'impact sur la toxicité.

Dans l'étude de Nastoupil [2018], 32 % (85/274) des patients ont dû être transférés à l'unité de soins intensifs suite au traitement. Au total, 18 (7 %) épisodes de syndrome de relargage des cytokines sévère ont été observés et 85 (33 %) événements neurologiques sévères. Le délai d'apparition de ces événements est similaire à celui observé dans ZUMA-1 (tableau 13).

Il est aussi important de noter que, malgré une augmentation notable de l'utilisation du tocilizumab et des stéroïdes en prophylaxie dans ces études en comparaison avec ZUMA-1, l'incidence du syndrome de relargage des cytokines et des épisodes de neurotoxicité était similaire ou plus élevée que dans l'étude ZUMA-1.

Tableau 13 Innocuité de l'axicabtagene ciloleucel en contexte réel de soins comparativement à ZUMA-1

PARAMÈTRE CLINIQUE	ÉTUDE DE JACOBSON <i>et al.</i>	ÉTUDE DE NASTOUPIL <i>et al.</i>	ZUMA-1 (Suivi de 1 an)
Innocuité, N	104	274	101
SRC			
Tous grades, n (%)	98 (94)	240 (92)	94 (93)
Grade > 3, n (%)	17 (16)	18 (7)	13 (13)
Délai médian d'apparition, jour [étendue]	1 [0-14]	3 [n.r.]	2 (1-12)
Durée médiane, jour [étendue]	6 [1-27]	n.r.	8 [n.r.]
Neurotoxicité			
Tous grades, n (%)	58 (76)	181 (69) [‡]	n.r.
Grade > 3, n (%)	29 (39)	85 (33) [‡]	28 (28)
Délai médian d'apparition, jour (étendue)	5 (0-34)	6 (n.r.)	5 (1-17)
Durée médiane, jour (étendue)	8 (1-52)	8 (1-52)	n.r.
Décès (toutes causes), n (%)	n.r.	n.r.	44 (44)
EI de grade 5	7 (7)	7 (3)	3 (3)
Décès associé au traitement	n.r.	2 (1)	2 (2)
Décès non associé à une récurrence		7 (3)	-
Utilisation du tocilizumab, n (%)	70 (67)	173 (63)	43 (43)

PARAMÈTRE CLINIQUE	ÉTUDE DE JACOBSON <i>et al.</i>	ÉTUDE DE NASTOUPIL <i>et al.</i>	ZUMA-1 (Suivi de 1 an)
Utilisation des stéroïdes, n (%)	66 (64)	151 (55)	27 (27)

* Calculé sur un total de 95 patients.

** Mesure de la réponse à 3 mois.

† Calculé sur un total de 51 patients.

‡ Calculé sur un total de 262 patients par l'INESSS.

Sigles – TRG : Taux de réponse global; SRC : syndrome de relargage des cytokines; EI : événement indésirable

Sources : Jacobson *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018; Neelapu *et al.*, 2017.

4.5.3 Données en contexte réel de soins portant sur la qualité de vie

Une autre étude a été réalisée au centre de cancer Moffitt avec 29 patients issus des divers essais ZUMA ainsi qu'avec des patients qui ont reçu des soins standards. Celle-ci a évalué l'impact du traitement par l'axi-cel sur la qualité de vie liée à la santé à l'aide du questionnaire SF-36 administré avant et 3 mois après le traitement. Une amélioration non significative de la qualité de vie physique (moyenne : 1,43; $p = 0,37$) et de la santé mentale (moyenne : 2,66; $p = 0,07$) a été observée [Jim *et al.*, 2018].

4.5.4 Perspective des patients

Les patients qui ont reçu un traitement de type CAR-T ont indiqué que la thérapie avait eu un impact raisonnable sur leur qualité de vie. Au sujet des événements indésirables, les patients ont rapporté des situations allant de l'absence de complications à la survenue d'événements indésirables fréquents (neutropénie, perte d'appétit, vomissement, nausée, maux de tête, vertiges). Certains ont mentionné avoir vécu des effets indésirables graves tels que de la fièvre, de la douleur et des épisodes de syndrome de relargage des cytokines dont la gravité allait de faible à sévère. Somme toute, certains patients ont souligné que malgré les inconvénients, la thérapie par l'axi-cel avait eu un impact supérieur aux autres traitements en plus de leur redonner espoir²⁶.

Les données cliniques montrent que le traitement par l'axi-cel peut entraîner d'importants effets indésirables, dont certains potentiellement mortels. Il a été rapporté que de tels événements pouvaient être difficilement supportés par les populations malades déjà fragilisées par des traitements antérieurs [Kanesvaran *et al.*, 2018], et ce, pour une efficacité non garantie. De surcroît, en raison de la courte période de suivi des patients, il existe des incertitudes quant à la présence de préjudices à long terme et à leur nature [Buitrago *et al.*, 2019; Miliotou et Papadopoulou, 2018].

4.6 Interprétation des données cliniques

4.6.1 Validité de l'étude ZUMA-1

Validité interne

L'appréciation de la valeur thérapeutique de l'axi-cel est difficile à réaliser; elle est limitée par le devis des études sans comparateur, la taille des cohortes et la courte durée de suivi des patients.

De surcroît, il y a plusieurs limites associées à l'utilisation du taux de réponse global en tant que critère principal. Bien qu'il soit souvent utilisé dans les essais de phase I/II

²⁶ Données de consultation récoltées par Lymphome Canada et la Société de leucémie et lymphome du Canada.

puisqu'il mesure l'activité anti-tumorale du traitement, il ne donne pas d'information sur la durabilité de la réponse. Plusieurs résultats sur des critères cliniques secondaires cliniquement pertinents (survie globale, survie sans progression et durée de la réponse) sont rapportés dans l'étude ZUMA-1, ce qui permet d'évaluer la durabilité de la réponse et la survie. Les données portant sur la survie globale sont néanmoins immatures étant donné la durée relativement courte de suivi des patients.

L'évaluation de la réponse thérapeutique a été faite selon les critères de Cheson [2007] dans les deux études présentées. Cependant, les experts consultés ont suggéré que l'utilisation des critères de Lugano serait préférable [Cheson *et al.*, 2014], car cela permet de réduire le degré d'ambiguïté relative à l'évaluation de la réponse anti-tumorale et donc de diminuer le biais de mesure. Ce dernier peut également être atténué par le recours à un comité indépendant de révision des données. Ce biais est potentiellement important dans l'étude ZUMA-1 puisque le degré de concordance entre les deux évaluations était seulement de 77 % lors de l'analyse primaire et de 81 % lors de l'analyse à 24 mois de suivi.

L'évaluation de la réponse anti-tumorale selon l'investigateur était plus favorable à l'axi-cel que celle du comité.

Une autre limite se rapporte au fait que la censure des patients n'a pas été consistante au cours des différentes estimations de la survie sans progression et de la survie globale, causant un biais potentiel en faveur de l'axi-cel. D'ailleurs, l'information portant sur les traitements additionnels était insuffisante pour évaluer leur impact sur les critères cliniques secondaires.

En ce qui concerne l'innocuité de l'axi-cel, tous les événements indésirables ont été rapportés jusqu'à 3 mois après l'administration de l'axi-cel, puis, seuls les événements indésirables d'intérêt particulier ont été collectés jusqu'à 24 mois post-traitement. Il est donc difficile de dresser un profil d'innocuité complet de l'axi-cel.

Validité externe

Selon le groupe d'experts consultés, les caractéristiques des patients qui ont participé à l'étude ZUMA-1 sont similaires à celles des patients du Québec atteints d'un LNH r/r, à l'exception du score ECOG et de l'utilisation de la chimiothérapie de transition. En effet, une proportion non négligeable d'entre eux a un score ECOG supérieur ou égal à 2. Ces patients n'auraient donc pas été admissibles au traitement avec l'axi-cel. Les experts ont par ailleurs souligné que, dans la pratique clinique, il serait impossible d'exclure les patients qui nécessitent une chimiothérapie de transition. Les études en contexte réel de soins appuient ce point [Jacobson *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018].

De l'avis des experts, il est difficile de comparer les patients des études ZUMA-1 et JULIET du fait de leurs caractéristiques (voir tableau 14 et [section 5.3.1](#)) et des différences de protocole entre les deux études pouvant introduire un biais (chimiothérapie de transition, délai de production du traitement CAR-T). Il est aussi difficile de se prononcer sur la direction et la portée de ce biais.

4.6.2 Interprétation des données cliniques

Bien que les données portant sur l'axi-cel proviennent d'études non comparatives de faible niveau de preuve, les experts estiment que leur devis est acceptable étant donné l'absence de traitement de troisième intention standard et efficace au moment où les essais cliniques ont débuté. L'étude SCHOLAR-1 qui regroupe les données de 636 patients atteints d'un LNH réfractaire, traités avec différents régimes de chimiothérapie

semble être le meilleur comparateur. Le tisa-cel devrait également être considéré selon les experts.

La taille de l'échantillon de l'étude pivot ZUMA-1 apparaît suffisante pour évaluer l'efficacité de l'axi-cel chez des patients qui présentent des formes agressives de LNH. De plus, la durée de suivi de 27 mois a été jugée assez longue pour avoir des résultats intéressants sur le plan clinique. Les experts indiquent par ailleurs qu'une rémission de 2 ans observée chez cette population de patients constitue un bon pronostic de rémission durable, bien que cela soit moins représentatif qu'une rémission de 2 ans obtenue après un traitement de première intention.

Le taux de réponse global est considéré comme important chez ces patients qui présentent un stade avancé de la maladie (ZUMA-1 : 74 %; NCT00924326 : 71 %). La réponse est survenue dès le premier mois suivant l'administration de l'axi-cel et a été durable (ZUMA-1 : médiane non atteinte pour un suivi médian de 27 mois; NCT00924326 : 13,5 mois). Des conversions vers une réponse complète ont toutefois pu être observées jusqu'à 6 mois. À deux ans de suivi, 35 % des patients de l'étude ZUMA-1 étaient encore en rémission; 58 % de décès principalement dus à la progression du lymphome ont été rapportés.

Les résultats des deux études sont concordants. De plus, ils semblent être reproductibles en contexte réel de soins, les meilleurs taux de réponse rapportés allant de 71 % à 81 % chez des patients atteints d'un LNH r/r. L'ensemble de ces résultats a été jugé remarquable par les experts. Ils soulignent néanmoins que les données ne sont pas encore assez matures pour estimer la survie globale et se prononcer sur la visée curative de la thérapie.

Sur le plan de l'innocuité, l'étude ZUMA-1 montre que tous les patients qui ont été traités avec l'axi-cel ont connu des événements indésirables, la majorité d'entre eux étant de grade 3 et plus. Des épisodes de syndrome de relargage des cytokines et des événements neurologiques sévères ont été observés chez 11 % et 32 % des patients, respectivement.

Ces derniers ont dû faire l'objet d'une surveillance étroite aux soins intensifs. Trois (3 %) décès liés aux événements indésirables ont été dénombrés au cours de l'étude ZUMA-1, dont deux ont été directement liés à l'axi-cel. Par ailleurs, [REDACTED]. Une autre complication possible est l'aplasie B prolongée pouvant mener à des infections. L'ensemble de ces données témoigne de la toxicité de la thérapie, ce qui exige de la part des équipes cliniques un niveau d'expertise élevé afin d'assurer la sécurité des patients. Néanmoins, les experts sont d'avis que le rapport bénéfice/risque de l'axi-cel est favorable.

5 VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE L'AXICABTAGENE CILOLEUCEL

5.1 Comparaison indirecte entre l'acicabtagene ciloleucel et les chimiothérapies de rattrapage

En l'absence d'études comparatives, des comparaisons indirectes non ancrées ont été réalisées entre l'axi-cel et les chimiothérapies de rattrapage à partir des données des études ZUMA-1 et SCHOLAR-1 [Locke *et al.*, 2019; Crump *et al.*, 2017]. Les analyses effectuées par le fabricant et par l'INESSS sont présentées ainsi que les caractéristiques des patients considérés pour les comparaisons indirectes naïves et ajustées ([tableau 14](#)). Les profils d'innocuité n'ont pu être comparés considérant l'absence de données rapportées sur les événements indésirables dans l'étude SCHOLAR-1.

5.1.1 Comparaison indirecte naïve

L'analyse soumise par le fabricant prend en compte l'ensemble des patients de l'étude SCHOLAR-1 évaluable [EMA, 2018]. Ces derniers étaient un peu moins âgés (55 ans) que les patients de l'étude ZUMA-1 (58 ans) et la proportion d'hommes était légèrement inférieure (SCHOLAR-1 : 64 %; ZUMA-1 : 67 %). De plus, 20 % des patients de SCHOLAR-1 avaient un ECOG de 2 et plus comparativement à 0 % pour ZUMA-1, tous avaient une maladie réfractaire comparativement à 79 % pour ZUMA-1 et 66 % présentaient des facteurs pronostiques très défavorables avec un IPI au diagnostic de 2 et plus comparativement à 46 % dans ZUMA-1²⁷. Le taux de greffe antérieure n'est pas rapporté pour SCHOLAR-1. Finalement, 24 % des patients de SCHOLAR-1 n'avaient reçu qu'un seul traitement antérieur alors que tous les patients de ZUMA-1 en avaient reçu au moins deux. À ces différences notables sur le plan des caractéristiques s'ajoute le fait que la mesure de la réponse au traitement a été effectuée selon les critères définis par l'International Working Group en 1999 dans l'étude SCHOLAR-1 [Cheson *et al.*, 1999] et selon les critères de Cheson [2007] dans l'étude ZUMA-1. Par ailleurs, la durée médiane du suivi des patients a été de 4 ans pour SCHOLAR-1 et de 2 ans pour ZUMA-1.

Le taux de réponse global a été de 26 % [IC 95 % : 21-31] dans l'étude SCHOLAR-1 avec 7 % [IC 95 % : 3-15] de réponses complètes comparativement à 74 % [IC 95 % : 65-82] pour ZUMA-1 avec 54 % de réponses complètes. La médiane de la survie globale a été estimée à 6,3 mois [IC 95 % : 5,9-7,0] à partir des 603 patients évaluable pour la survie (suivi médian de 4 ans) [Crump *et al.*, 2017]²⁸. Le taux de survie globale à 1 an a été de 28 % [IC 95 % : 25- 32]. Dans ZUMA-1, la médiane de la survie globale n'a pas été atteinte après un suivi médian de 2 ans et le taux de survie globale à 1 an a été estimé à 59 % ([tableau 14](#)).

²⁷ IPI documenté au début de l'étude. Les données sont manquantes pour plus de la moitié de la population.

²⁸ Dans l'étude SCHOLAR-1, la survie globale a été calculée à partir de la date de mesure des covariables (IPI, ECOG, stade de la maladie, nombre de traitements antérieurs) ou du début de la thérapie de rattrapage jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause [Crump *et al.*, 2017].

Tableau 14 Principales études ayant évalué l'issue de patients atteints d'un LNH r/r à la suite de plus de deux thérapies systémiques

PARAMÈTRE CLINIQUE	Étude SCHOLAR-1 (N = 636)	Étude SCHOLAR-1 sous-groupe de patients (N=132)	Étude JULIET (N = 165) Date de clôture : 8 déc 2017	Étude ZUMA-1 (N = 111) Date de clôture : 11 août 2018
Patient évaluable, n	636	132	111	101
Référence	EMA, 2018; Crump <i>et al.</i> , 2017	Sous-analyse de l'INESSS	Schuster <i>et al.</i> , 2019b; Borchmann <i>et al.</i> , 2018	Gilead, 2019; Gilead, 2018b; Neelapu <i>et al.</i> , 2017
Caractéristique des patients	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge médian : 55 ans (19-81) ▪ Homme : 64 % ▪ ECOG 0-1 : 73 % 80 %*(données manquantes : n = 220)* ▪ Stade III/IV : 72 % 67 %* (données manquantes : n = 284)* ▪ IPI au Dx 0-1 : 25 %; 34 %* 2 : 24 %; 31 %* ≥3 : 33 %; 35 %* (données manquantes : n = 293)* ▪ Maladie réfractaire : 100 % ▪ Tx ant.** 1 : 28 %; 24 %* 2 -3 : 49 %; 72 %* ≥ 4 : < 1 %; 4 %* (données manquantes : n=91)* ▪ Histologie / cytologie LDGCB : 87 % (88 %)* LFT, LMPGCB: 2 % (4 %)* Autre : 7 % (données manquantes : n =6)* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge médian : 54 ans (20-69) ▪ Homme : 66 % ▪ ECOG 0-1 : 100 % ▪ Stade III/IV : 65 % ▪ IPI au Dx 0-1 : 38 % ≥ 2 : 66 % données manquantes : 6,9 % ▪ Tx ant. ≥ 2 : 100 % ▪ Maladie réfractaire : 100 % ▪ Histologie / cytologie LDGCB : 99 % LFT, LMPGCB: < 1 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge médian : 56 ans (22-76) ▪ Homme : 61 % ▪ ECOG 0-1 : 100 % ▪ Stade III/IV : 75,7 % ▪ Greffe ant. : 49 % ▪ IPI 0-1 : 28 % ≥2 : 72 % ▪ Tx ant., médiane (étendue) : 4,5 (1-10) ▪ Maladie réfractaire : 55 % ▪ Histologie / cytologie LDGCB : 79 % LFT : 19 % LMPGCB : 0 % Autre : 2 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge médian : 58 ans (23-76) ▪ Homme : 67 % ▪ ECOG 0-1 : 100 % ▪ Stade III/IV : 85,2 % ▪ Greffe ant. : 25 % ▪ IPI 0-1 : 54 % ≥2 : 46 % ▪ Tx ant., médiane (étendue) : 3 (2-4) ▪ Maladie chimio-réfractaire:79% ▪ Histologie / cytologie LDGCB : 76 % LFT : 16 % LMPGCB : 8 %

PARAMÈTRE CLINIQUE	Étude SCHOLAR-1 (N = 636)	Étude SCHOLAR-1 sous-groupe de patients (N = 132)	Étude JULIET (N = 165) Date de clôture : 8 déc 2017	Étude ZUMA-1 (N = 111) Date de clôture : 11 août 2018
Évaluation de la réponse tumorale, % [IC 95 %]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TRG : 26 [21 - 31] RC/RCnc : 7 [3 - 15] RP : 18 [13 - 23] Réfr 1^{re} int. : 20 [11 - 34] Réfr 2^e int. : 26 (17 - 39) Réc post-AGCS: 34 [24 - 45] ▪ Taux d'AGCS : 27 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TRG : 34 [30 - 38] RC/RCnc : 24 RP : 10 Indéter : 8 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TRG+: 52 [41 - 62] RC : 40 RP : 12 TRG (ITT)[†]: 34 [26 - 42] ▪ Taux d'AGCS : RC : 0 % RP : 0,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TRG : 74 [65 - 82] RC : 54 RP : 20 ▪ TRG (ITT) : 58 [n.r] RC : 50 RP : 18
Paramètre clinique secondaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Médiane de la SG, mois [IC 95 %] Pop. totale : 6,3 [5,9 – 7,0] Réfr 1^{re} int : 7,1 [6,0 - 8,1] Réfr ≥ 2^e int : 6,1 [5,2 – 7,0] Réc post-AGCS: 6,2 [5,2 - 7,6] ▪ SG à 1 an[¶], % [IC 95 %] Pop. totale : 28 [25 - 32] Réfr 1^{re} int : 29 [22 – 36] Réc post-AGCS: 32 [24 - 41] ▪ SG à 2 ans[¶], % [IC 95 %] Pop. totale : 20 [16 - 23] Réfr 1^{re} int : 24 [18 - 30] Réfr ≥ 2^e int : 17 [13 - 22] Réc post-AGCS: 19 [12- 27] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Médiane de la SG, mois [IC 95 %] Pop. totale : 6,2 [4,2 - 8,2] ▪ SG à 1 an, % [IC 95 %] Pop. totale : 28 [24 - 32] ▪ SG à 2 ans[¶], % [IC 95 %] Pop. totale : 19 [15 - 23] 	<ul style="list-style-type: none"> Médiane de la SG, mois [IC 95 %] Pop. totale : 11,7 [6,6 - NA] ▪ SG à 6 mois, % [IC 95 %] <i>Per protocol</i>: ■ ▪ SG à 1 an, % [IC 95 %] <i>Per protocol</i>: 49 [39 – 59] 	<ul style="list-style-type: none"> Médiane de la SG, mois [IC 95 %] Pop. totale : NA [12,8 – NA] ▪ SG à 6 mois, % [IC 95 %] <i>Per protocol</i> : 78 [69 - 85] ▪ SG à 1 an, % [IC 95 %] <i>Per protocol</i>: 59 [49 - 68] ▪ SG à 18 mois, % [IC 95 %] <i>Per protocol</i>: 52 [41 – 62] ▪ SG à 2 an, % [IC 95 %] <i>Per protocol</i>: 50,5 [40,2 – 59,7]

* Les valeurs calculées sur 508 patients qui diffèrent de celles calculées sur 636 patients sont présentées.

** Calculés sur le nombre de patients chimio-réfractaires, les patients ayant eu une récurrence post-greffe étant exclus de l'analyse, sauf indication contraire.

† TRG évalué chez les 93 patients ayant été infusés au moins 3 mois avant la date de censure des données. Le TRG en ITT est évalué chez les patients infusés et les patients enrôlés qui sont sortis de l'étude avant l'infusion du tisagenlecleucel.

¶ L'évaluation de la survie globale a été réalisée à partir des données de 72 patients de l'étude IA/MC (Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa/Mayo).

Abréviations et sigles – AGCS : autogreffe de cellules souches; alloCSH : allogreffe de cellules souches; ant : antérieur; IC : intervalle de confiance; indéter : indéterminé; IPI : index pronostique international; ITT : intention de traiter; NA : non atteinte; pop. : population; n.r. : non rapporté; R : rituximab; RC : réponse complète; RCnc : réponse complète non confirmée; réc : récurrence; réfr : réfractaire; RP : réponse partielle; SG : survie globale; TRG : taux de réponse global; Tx : traitement.

L'analyse réalisée par l'INESSS prend en compte l'ensemble des patients de SCHOLAR-1 qui répondent aux critères d'inclusion de ZUMA-1, à savoir ceux qui présentent un ECOG de 0 ou 1 et qui ont reçu au moins deux lignes de traitement antérieur (N = 132); 90 % de ces patients proviennent de l'ECR CORAL [Gisselbrecht *et al.*, 2010]. Cette comparaison naïve permet d'équilibrer pour le sexe et le statut ECOG sans effectuer d'ajustement. La proportion de patients qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieur reste toutefois déséquilibrée (SCHOLAR-1 : ■ %; ZUMA-1 : 69 %).

Dans cette population, le taux de réponse global a été de 34 % [IC 95 % : 30-38] avec 24 % [IC 95 % : 20-28] de réponses complètes. La médiane de la survie globale a été estimée à 6,2 mois [IC 95 % : 4,2-8,2]. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans demeurent les mêmes que ceux mesurés pour l'ensemble des patients de l'étude SCHOLAR-1 bien que le taux de réponse complète apparaisse 3,5 fois plus élevé ([tableau 14](#)). La méthode de comparaison indirecte naïve présente des limites importantes puisqu'aucun ajustement des facteurs de confusion n'est réalisé. Ces données sont donc présentées à titre indicatif. Les conclusions qui en découlent doivent être interprétées avec une grande prudence.

5.1.2 Comparaison indirecte ajustée non ancree

Une comparaison indirecte ajustée par scores de propension a été fournie par le fabricant [Gilead, 2018a; Tolley Health Economics, 2018]. La méthode utilisée consiste en un ajustement sur les 6 covariables suivantes pré-spécifiées²⁹ : l'âge, le sexe, l'IPI, l'histologie, le nombre de traitements antérieurs, le statut réfractaire selon le nombre de lignes de traitement [Gilead, 2017b]. Les caractéristiques des patients appariés et les méthodes d'ajustement utilisées par le fabricant et l'INESSS sont présentées à l'annexe C-2. Il est à noter que le nombre de traitements antérieurs n'a pas pu être ajusté dans les deux analyses présentées. De plus, les données individuelles sur le statut de greffe post-traitement des patients de l'étude ZUMA-1 n'ayant pas été fournies par le fabricant, l'INESSS n'a pu effectuer un ajustement pour cette covariable. Les patients qui ont reçu un deuxième traitement par l'axi-cel ont été exclus de l'analyse réalisée par l'INESSS.

Les résultats des deux analyses sont similaires avec un risque relatif pour le taux de réponse global estimé à 3,3 [IC 95 % : 2,1-5,2] par le fabricant [Tolley Health Economics, 2018] et à 2,8 [IC 95 % : 1,6-4,7] par l'INESSS. L'interprétation des données de survie est sujette à caution étant donné que les durées de suivi, les temps de mesure et les définitions de la survie globale diffèrent entre les deux études³⁰. Selon l'analyse du fabricant, la thérapie par l'axi-cel ■ [Gilead, 2018a]; selon l'INESSS, ce risque diminuerait de 60 % (HR = 0,4 [IC 95 % : 0,2-0,6]). Il n'y a pas de différence significative entre ces deux estimations, les intervalles de confiance se chevauchant. Soulignons que les données individuelles des patients à 2 ans de suivi n'ayant pas été fournies par le fabricant, l'estimation de la survie globale par l'INESSS repose sur les données à un an de suivi.

La survie sans progression reflète plus adéquatement l'activité anti-tumorale d'un traitement que la survie globale, car elle n'est pas influencée par les traitements ultérieurs. De plus, l'estimation de ce paramètre nécessite un moins long suivi. Cependant, aucune analyse comparative de la survie sans progression n'a été réalisée par le fabricant.

²⁹ L'ajustement pour le statut de greffe post-traitement n'a pas été effectué contrairement à ce qui était prévu au protocole.

³⁰ Dans l'étude SCHOLAR-1, la survie globale a été calculée à partir de la date de mesure des covariables (IPI, ECOG, stade de la maladie, nombre de traitements antérieurs) ou du début de la thérapie de rattrapage jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause [Crump *et al.*, 2017].

Les données individuelles des patients sur les traitements ultérieurs (y compris la greffe) n'ayant pas été fournies par le fabricant, l'INESSS n'a pu effectuer une analyse sur ce paramètre.

5.2 Comparaisons indirectes entre l'axicabtagene ciloleucel et le tisagenlecleucel

Une évaluation de la valeur thérapeutique de l'axi-cel (étude ZUMA-1) par comparaison indirecte ajustée avec le tisa-cel (étude JULIET) a été soumise par le fabricant à la demande de l'INESSS [Gilead, 2018c]. Les caractéristiques des patients et les résultats des deux études sont présentés dans le [tableau 14](#). Les patients de l'étude ZUMA-1 étaient légèrement plus âgés (58 ans) que ceux de l'étude JULIET (56 ans), étaient majoritairement des hommes (67 % vs 61 %), présentaient plus fréquemment un lymphome de stade avancé (III/IV) (85 % vs 76 %) et une maladie chimio-réfractaire (79 % vs 55 %). En revanche, la proportion de patients qui avaient un mauvais pronostic (IPI de plus 2) était moindre dans l'étude ZUMA-1 (46 % vs 72 %), de même que le pourcentage de greffe (25 % vs 49 %) et le nombre de traitements antérieurs à la thérapie CAR-T (3 vs 4,5). Une chimiothérapie de transition a été administrée à 91 % des patients de l'étude JULIET et à aucun de ceux de ZUMA-1. Par ailleurs, le délai médian d'administration de la thérapie CAR-T a été de 54 jours pour JULIET et de 23 jours pour ZUMA-1 [Locke *et al.*, 2019; Schuster *et al.*, 2019b].

5.2.1 Analyse selon le fabricant

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.2 Analyse selon l'INESSS

L'INESSS est d'avis que, dans le présent contexte, une comparaison indirecte ajustée entre l'axi-cel et le tisa-cel n'est pas appropriée considérant les différences de protocoles et de populations [REDACTED].

Les taux de décès parmi les patients traités avec un CAR-T anti-CD19 après 1 an de suivi sont similaires entre les études JULIET et ZUMA-1 (comparaison naïve). Il n'y a pas de différence significative dans l'incidence, le moment et la raison des décès entre les deux études (ZUMA-1 : 43,6 %; JULIET : [REDACTED] %) (annexe C-1). Il est important de noter que deux décès ont été directement attribuables à l'axi-cel alors qu'aucun n'a été directement associé au tisa-cel [INESSS, 2019; Neelapu *et al.*, 2017].

Relativement à l'innocuité, l'événement indésirable le plus fréquemment associé aux traitements a été le syndrome de relargage des cytokines (comparaison naïve). Ce dernier a été observé chez 57,7 % des patients de l'étude JULIET et 93,1 % des patients de l'étude ZUMA-1. La durée médiane des épisodes a été similaire dans les études (7 jours). Les pourcentages respectifs de patients qui ont expérimenté un épisode sévère ont été plus élevés dans l'étude JULIET (21,6 %) que dans l'étude ZUMA-1 (12,9 %) (annexe C-1). Il est cependant important de noter que les investigateurs ont utilisé des échelles de gradation différentes, soit l'échelle de Penn pour JULIET [Schuster *et al.*, 2019b] et celle de Lee [2014] pour ZUMA-1, et qu'il est donc difficile de comparer les deux études. À titre d'exemple, un patient souffrant d'une hypotension qui nécessite l'administration de vasopresseurs à faible dose aurait un syndrome de relargage des cytokines de grade 3 selon l'échelle de Penn qui serait considéré comme un grade 2 selon l'échelle de Lee [2014].

Dans les deux études (comparaison naïve), la majorité des événements neurologiques, tous grades confondus, sont apparus dans les 8 semaines suivant le traitement CAR-T et ont été transitoires (durée moyenne de 13 à 14 jours). Cependant, l'incidence des événements neurologiques sévères a été 2,4 fois plus élevée dans l'étude ZUMA-1 (27,8 %) que dans l'étude JULIET (11,7 %) (annexe C-1).

L'incidence des infections et des cytopénies prolongées a été similaire dans les deux études. En revanche, les épisodes de neutropénie fébrile sévère ont été 2,4 fois plus importants dans l'étude ZUMA-1 (34,7 %) que dans l'étude JULIET (14,4 %) (annexe C-1). Finalement, un cas de syndrome de lyse tumorale post-perfusion a été rapporté dans l'étude JULIET.

En résumé, les profils d'innocuité de l'axi-cel et du tisa-cel présentent des différences notables, notamment au regard de la neurotoxicité et des événements de neutropénie fébrile (comparaison naïve). Il est difficile d'interpréter les données portant sur le syndrome de relargage des cytokines. De plus, il faut considérer le fait que les différences observées dans les profils d'innocuité peuvent être associées à certaines caractéristiques des patients au moment de recevoir la thérapie CAR-T (p. ex. la charge tumorale, le statut inflammatoire du patient mesuré par le niveau de protéine C-réactive). Il est donc difficile de conclure.

En conclusion, les résultats de la comparaison indirecte de l'efficacité et de l'innocuité de l'axi-cel par rapport à celles du tisa-cel sont empreints d'un grand niveau d'incertitude étant donné que plusieurs facteurs de confusion ne peuvent être pris en compte. Sur la base des données actuellement disponibles, les experts consultés ont jugé qu'on ne pouvait reconnaître une valeur supérieure à l'une ou l'autre des thérapies.

5.3 Appréciation de la valeur thérapeutique de l'axicabtagene ciloleucel

5.3.1 Perspective des experts

De l'avis des experts consultés, en dépit de leurs nombreuses limites, les données probantes semblent assez solides pour reconnaître une valeur thérapeutique incrémentale à l'axi-cel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage. De plus, les experts ont ajouté que les données préliminaires observées en milieu réel de soins reproduisaient les résultats observés dans l'étude ZUMA-1. [REDACTED]

Les experts ont jugé qu'il était difficile de reconnaître une valeur supérieure à l'une ou l'autre des thérapies CAR-T (axi-cel et tisa-cel). Ils ont néanmoins reconnu une différence au niveau du profil d'innocuité, et ce, en raison des événements de neurotoxicité sévères qui seraient plus fréquents avec l'axi-cel.

Les experts ont reconnu que les données cliniques étaient empreintes d'incertitudes et qu'il était nécessaire de les valider avec un suivi à plus long terme dans le cadre d'une collecte de données québécoises. Si le caractère prometteur de cette nouvelle thérapie leur apparaît indéniable, sa valeur en contexte réel de soins doit encore être démontrée.

5.3.2 Incertitudes

Plusieurs questions demeurent quant à l'efficacité et à l'innocuité de cette thérapie :

- La durée de la réponse anti-tumorale de l'axi-cel sera-t-elle assez longue (plus de 5 ans) pour que cette thérapie puisse être considérée comme curative? Seule une étude avec un suivi à long terme donnera le recul nécessaire pour déterminer si cette thérapie offre un potentiel de guérison.
- Quel est le pourcentage de patients dont la maladie n'a pas répondu à la thérapie avec l'axi-cel et qui seraient susceptibles de recevoir une greffe à la suite d'une chimiothérapie de rattrapage post-CAR-T?
- Quel est le pourcentage de patients qui ont répondu à l'axi-cel et qui connaîtront une récurrence de la maladie?
- Quelles seront l'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel à long terme en contexte réel de soins? Les données préliminaires rapportées sont encore insuffisantes pour répondre à cette question.
- La prise en charge des patients aux prises avec un syndrome de relargage des cytokines ou des complications neurologiques sévères aura-t-elle un impact important sur la gestion des soins critiques au sein de l'établissement qui offre la thérapie par l'axi-cel?
- Certains patients [REDACTED]. Les délais de livraison observés au cours de l'étude pivot (2 à 3 semaines) ont été également maintenus lors de la phase de commercialisation aux États-Unis, selon certains experts consultés. Cette capacité de production pourra-t-elle être maintenue afin de traiter plus de patients, le plus rapidement possible?

6 IMPACTS SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ET LA SOCIÉTÉ

6.1 Enjeux organisationnels

La prise en charge des patients en phase aigüe de la maladie, la stabilisation de leur maladie ainsi que le suivi médical après le traitement avec l'axi-cel nécessitent de multiples ressources, tant humaines que matérielles, au sein du milieu hospitalier. Les savoirs expérientiels recueillis auprès des différentes parties prenantes³¹, dans le cadre de la présente évaluation ou de celle du tisa-cel [INESSS, 2019], ont permis l'identification de divers enjeux liés à la capacité du système à offrir ce traitement. Cette capacité pourrait être influencée par plusieurs éléments contextuels tels que le nombre de patients en attente de traitement au moment de l'homologation de la thérapie (effet bolus), l'extension probable des indications, l'afflux de patients provenant d'autres provinces si une offre de services pancanadienne était mise en place ainsi que la possibilité d'offrir deux traitements de type CAR-T.

6.1.1 Ressources humaines

La mise en place d'un programme hospitalier de thérapie cellulaire, que ce soit avec le tisa-cel ou l'axi-cel, nécessite la coordination de plusieurs acteurs, qu'ils soient situés dans l'établissement offrant la thérapie, dans le réseau de la santé et des services sociaux ou à l'extérieur du Québec (site de production du fabricant, autres établissements de santé hors Québec). Il existe plusieurs niveaux de coordination, que ce soit au niveau clinique, de la gestion de données ou de la logistique.

Sur le plan clinique, selon l'avis des cliniciens et gestionnaires consultés, l'intégration des nouvelles procédures en lien avec l'administration de l'axi-cel nécessite l'intervention d'un gestionnaire dédié au soutien à la pratique clinique et au développement du programme de soins afin d'assurer la sécurité et l'efficacité des soins. La formation des professionnels de la santé et des médecins est essentielle, entre autres, pour identifier et référer les patients admissibles à la thérapie et pour gérer les événements indésirables sévères comme le syndrome de relargage des cytokines. Des ressources peuvent aussi être utilisées pour faire de l'enseignement aux patients et aux proches afin de les informer des signes cliniques à signaler rapidement.

Les ressources cliniques doivent être planifiées en fonction du nombre de patients susceptibles de recevoir la thérapie. Ces derniers sont hospitalisés dans une unité de greffe, ce qui correspond à un niveau de soins intermédiaires, avec un ratio d'une infirmière pour un à deux patients. Parfois, lors de la perfusion des cellules CAR-T, deux infirmières par patient peuvent être nécessaires. De plus, la phase de surveillance post-traitement doit être assurée par une infirmière praticienne spécialisée en thérapie cellulaire qui est à même d'administrer rapidement un traitement en cas de complications majeures. L'engagement médical avec une garde sur place 24/7 serait par ailleurs nécessaire, notamment dans les premiers mois suivant le déploiement du programme clinique. Dans les centres universitaires, étant donné la présence de résidents de garde préalablement formés, les hémato-oncologues n'ont toutefois pas à être présents en tout temps. Une fois

³¹ Elles incluent, entre autres, des cliniciens et gestionnaires des centres hospitaliers ayant participé aux essais cliniques avec le tisa-cel et l'axi-cel, des médecins spécialistes chez l'adulte, des chercheurs en oncologie, le fabricant.

que le patient a quitté l'hôpital, un suivi est assuré par une équipe d'héματο-oncologues dédiée aux thérapies CAR-T.

Sur le plan logistique, une étroite coordination entre les services d'aphérèse, de contrôle qualité, de commande, d'envoi et de réception des produits d'aphérèse est indispensable. Selon les experts, cela nécessite un coordonnateur clinique dont le rôle serait similaire à celui d'une infirmière coordonnatrice en greffe avec en plus, le mandat d'assurer la liaison à l'externe, avec le fabricant et les centres hospitaliers référents, et à l'interne avec la pharmacie, l'unité de soins intensifs et l'urgence. Le fabricant fournit les services d'un gestionnaire spécialisé présent sur place et pouvant opérer conjointement avec le coordonnateur clinique³².

Finalement, une ressource supplémentaire serait à prévoir au laboratoire de thérapie cellulaire. Elle serait dédiée à la gestion du volet qualité et du volet réglementation pour satisfaire aux exigences des différents organismes réglementaires (Santé Canada, Foundation for the Accreditation for the Cellular Therapy - FACT) et à celles du fabricant.

6.1.2 Ressources matérielles

Les équipements de pointe nécessaires à la préparation des lymphocytes T, notamment pour l'aphérèse, sont les mêmes que ceux utilisés pour la greffe de moelle.

L'investissement supplémentaire consenti en équipements (machines d'aphérèse, réfrigérateurs) dépend du volume d'activité anticipé avec les thérapies cellulaires. Le financement et la gestion des espaces liés aux équipements constituent un enjeu.

6.1.3 Prise en charge des patients

Une planification minutieuse des soins est requise afin d'optimiser l'utilisation des ressources et d'assurer la sécurité des soins. La transformation des lymphocytes T s'effectuant aux États-Unis, l'envoi des cellules dans des conditions optimales constitue un enjeu important qui peut influencer sur le devenir clinique du patient. Puisque la qualité et la rapidité avec laquelle les cellules sont retournées au patient peuvent avoir un impact significatif sur le devenir du patient, il est important de noter que le délai moyen de livraison est significativement plus long avec le tisa-cel qu'avec l'axi-cel³³. De plus, le pourcentage de cellules CAR-T « hors spécifications commerciales » serait plus élevé pour le tisa-cel, selon l'expérience d'un centre américain.

La durée d'hospitalisation (incluant la chimiothérapie de transition, la lymphodéplétion et le séjour aux soins intensifs) serait d'environ 14 jours. En cas de syndrome de relargage des cytokines ou de complications neurologiques sévères, la durée de séjour aux soins intensifs peut augmenter considérablement (plus d'un mois). De l'avis des experts, les complications neurologiques, nécessitant une prise en charge du patient à l'unité des soins intensifs, constitueraient un plus grand enjeu dans le cas de l'axi-cel que pour le tisa-cel. Selon le nombre de patients traités ayant ce type de complications, l'accès à l'unité des soins intensifs pourrait constituer un enjeu majeur pour tous les patients qui requièrent ce niveau de soins spécialisés, qu'ils soient traités ou non avec l'axi-cel.

En raison de l'incertitude entourant l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'axi-cel, des mesures de surveillance post-commercialisation associées à une collecte de données seront nécessaires. Ces mesures nécessiteront une quantité non négligeable de

³² Communication avec le fabricant, le 18 juin 2019.

³³ Communication avec D' Michael Jain du Moffitt Cancer Center en Floride, le 18 juin 2019.

ressources, non seulement de la part du centre certifié, mais également de la part du système de santé.

6.1.4 Centre administrant plus d'un type de thérapie CAR-T

Dans un contexte où un centre offrirait à la fois le tisa-cel et l'axi-cel, certaines différences sur le plan des exigences et des protocoles des fabricants pourraient générer des enjeux organisationnels. Certains experts consultés sont toutefois d'avis que la centralisation de l'offre en CAR-T ne présenterait pas de difficulté. En revanche, le besoin de définir les critères d'admissibilité [Hayden *et al.*, 2019] ainsi que la classification et la gestion des événements indésirables sévères [Ogba *et al.*, 2018] demeure un enjeu. Selon les parties prenantes consultées, certaines procédures opérationnelles normalisées (en anglais, SOP) seraient développées par le centre administrant la thérapie, en collaboration avec le fabricant.

Dans l'optique où deux thérapies cellulaires de type CAR-T seraient mises à la disposition des patients, des critères de priorisation pour le choix des traitements devront être définis.

Certains experts consultés sont d'avis que le délai de production, le prix du traitement et l'importance des effets neurotoxiques seront des facteurs déterminants dans le choix du traitement à préconiser.

6.2 Enjeux réglementaires

La survenue d'un syndrome de relargage des cytokines nécessite une prise en charge immédiate et adéquate. Le fabricant fournit à cet effet un algorithme de prise en charge qui repose sur le recours à un traitement anti-interleukine-6 tel que le tocilizumab. Au Canada, le tocilizumab est approuvé pour réduire les signes et symptômes de plusieurs formes d'arthrite chez les patients d'âge pédiatrique et chez les adultes [Hoffmann-La Roche, 2017]. Au Québec, l'INESSS a émis des avis en faveur de l'inscription du tocilizumab sur la liste des médicaments d'exception pour le traitement de la [polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave](#), de [l'arthrite juvénile idiopathique systémique](#) de même que pour [l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire](#). Aucune évaluation n'a cependant été faite quant à son utilisation lors de la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines, ce qui constitue un enjeu réglementaire. Aux États-Unis, la FDA a approuvé en septembre 2017 l'utilisation du tocilizumab pour le traitement du syndrome de relargage des cytokines suite à l'administration d'un traitement de type CAR-T³⁴.

6.3 Perspective citoyenne

Les citoyens consultés dans le cadre de l'évaluation du tisa-cel [INESSS, 2019] s'étaient questionnés sur les conséquences du remboursement de cette thérapie sur les finances publiques. Certains avaient fait valoir que les développements de ce domaine médical pourraient avoir le potentiel de réduire ces coûts dans l'avenir, que le nombre de patients affectés est faible et que les traitements alternatifs (tels que la greffe) coûtent aussi très cher.

Considérant que les coûts associés aux déplacements représentent un aspect négatif de l'intervention pour les patients et leurs proches, les citoyens avaient également évoqué la nécessité de considérer l'ensemble des coûts pour l'utilisateur dans une perspective d'accès

³⁴ Food and Drug Administration. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome [site Web]. Disponible à : <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm574154.htm>.

équitable au traitement. En effet, l'administration du traitement CAR-T peut entraîner des contraintes d'accessibilité non négligeables pour le patient et ses proches [Maschke *et al.*, 2017]. Le nombre limité de centres pouvant administrer l'axi-cel peut diminuer l'accessibilité géographique au traitement de certains patients qui vivent en région. Il faut, entre autres, considérer que certains patients et leurs proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins quatre semaines suivant la perfusion des cellules CAR-T. Les dépenses associées à cette situation peuvent de plus rendre l'accessibilité au traitement plus contraignante, favorisant de ce fait les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre [Imbach *et al.*, 2018].

L'avènement des thérapies de type CAR-T questionne la répartition des ressources limitées au sein du système de santé et de services sociaux. Un enjeu de répartition équitable des ressources se rapportant au principe de justice distributive émerge donc. Les citoyens consultés s'étaient d'ailleurs exprimés par rapport à l'impact potentiel du traitement sur le système de santé et la société. Les citoyens avaient ainsi souligné les arbitrages difficiles quant aux dépenses majeures à faire dans le système de santé.

Certains s'étaient par ailleurs interrogés sur la capacité du système de santé à bien identifier les patients pouvant bénéficier du traitement, à informer adéquatement les professionnels de la santé concernés et à offrir le traitement régionalement. Le potentiel d'extension de l'indication peut également soulever des enjeux de sélection de la population ciblée [Imbach *et al.*, 2018]. À ce sujet, certains experts consultés sont d'avis que la sélection des patients devrait se faire en fonction de critères cliniques clairement définis, mais que la priorisation des cas devrait plutôt fonctionner selon le principe du premier arrivé, premier servi.

Somme toute, les citoyens consultés avaient rappelé l'importance de conserver l'expertise et la compétitivité des centres québécois pour ce type de thérapie de l'avenir.

7 EFFICIENCE DE L'AXICABTAGENE CILOLEUCEL

7.1 Revue de la littérature

La recherche documentaire concernant l'efficacité de l'axi-cel a permis la recension de trois rapports d'évaluation des technologies en santé [HAS, 2019; ICER, 2018; NICE, 2018] et de deux articles scientifiques [Roth *et al.*, 2018; Whittington *et al.*, 2018].

7.1.1 Types d'analyse économique

L'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [2018], le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [2018], la Haute Autorité de Santé (HAS) [2019], Whittington [2018], Roth [2018] ont évalué l'efficacité (ratio coût-utilité incrémental - RCUI) de l'axi-cel comparativement aux chimiothérapies de rattrapage chez des adultes âgés de 18 ans et plus ayant un LDGCB r/r et qui ne sont pas admissibles à la greffe. Toutes les analyses ont été réalisées selon la perspective du payeur de soins. Les coûts et les bénéfices ont été actualisés sur un horizon à vie annuellement à un taux de 3 % par an pour l'ICER [2018], Whittington [2018] et Roth [2018], de 3,5 % par an pour NICE [2018] et de 4 % par an pour la HAS [2019].

7.1.2 Modèles économiques

Le modèle économique de l'ICER [2018] comprend trois parties. La première partie consiste en un arbre de décision à court terme caractérisant la période allant de l'initiation du traitement (leucaphérèse pour l'axi-cel) à l'évaluation initiale de la réponse (environ 1 mois). L'arbre de décision est composé de trois options : 1) recevoir la perfusion d'axi-cel; 2) interrompre de l'axi-cel (avant la perfusion, mais après la leucaphérèse; ou 3) décès avant de recevoir la perfusion.

Pour la deuxième partie du modèle, la cohorte de patients migre de l'arbre de décision au modèle d'analyse de survie partitionnée qui comprend trois états de santé : 1) vivant et répondant au traitement; 2) vivant et ne répondant pas au traitement; et 3) décédé. Un modèle de Markov distinct est ensuite utilisé pour caractériser la période de cinq ans jusqu'au décès (troisième partie du modèle). Puisque, après 5 ans, les individus sont considérés comme guéris, le taux de mortalité après cinq ans est supposé similaire à celui du taux de mortalité de la population générale ajusté en fonction de l'âge et du sexe. Whittington et ses collaborateurs [2018] utilisent, quant à eux, un modèle similaire à l'exception du fait qu'ils ont considéré le modèle partitionné semi-markovien sur un horizon de 2 ans plutôt que 5 ans comme l'ICER [2018].

Pour Roth [2018], NICE [2018] et la HAS [2019], le même modèle de survie partitionnée a été utilisé, mais sans y inclure d'arbre de décision en amont. Pour l'ensemble des auteurs, les probabilités de transition associées aux différents états de santé ont été dérivées des extrapolations des courbes paramétriques de la survie sans progression et de la survie globale (voir [section 7.1.3](#) pour plus de détails).

7.1.3 Intrants cliniques

Données cliniques

Les données cliniques permettant l'estimation de la survie globale et de la survie sans progression proviennent de l'article de Neelapu [2018] (voir [section 4.2.4](#)). L'ICER [2018], Whittington [2018], Roth [2018] ont digitalisé les courbes de Kaplan-Meier issues de la

littérature. En l'absence de données de survie sans progression rapportées dans l'étude SCHOLAR-1 [Crump *et al.*, 2017], ces dernières ont été estimées en appliquant aux données de survie globale de SCHOLAR-1 [Crump *et al.*, 2017] le rapport des risques instantanés cumulatifs entre la survie sans progression et la survie globale de l'axi-cel, et ce, par tous les auteurs. Les modèles de survie ont ensuite été utilisés pour extrapoler la survie au-delà des données observées dans l'essai clinique.

Extrapolation des données cliniques

Pour l'ICER [2018], la courbe de survie globale obtenue avec l'axi-cel suit une distribution log- normale. En raison de la nature potentiellement curative des thérapies CAR-T qui se traduirait par un effet plateau dans les courbes de survie, l'ICER [2018] a divisé les courbes de la survie globale en deux à un point donné dans le temps, soit le moment où la pente de la courbe de Kaplan-Meier est égale à zéro.

Whittington et ses collaborateurs [2018] ont, quant à eux, tenté de quantifier l'incertitude associée à la survie à long terme par le biais de cinq modèles d'extrapolation des données de survie :

- un modèle paramétrique qui consiste à ajuster une fonction paramétrique à la courbe de survie globale publiée et à extrapoler la fonction paramétrique sur un horizon à vie;
- un modèle paramétrique flexible qui introduit un nœud dans la fonction paramétrique au point où la courbe de la survie globale s'aplatit (modèle similaire à celui utilisé par l'ICER [2018]);
- un *mixture cure model* où il est supposé que les personnes qui répondent au traitement à la fin de l'étude sont en rémission à long terme – introduction d'un nœud dans la fonction paramétrique à l'endroit où la courbe de la survie publiée prend fin;
- un *mixture cure model* qui présuppose que toutes les personnes vivantes à la fin de l'essai (indépendamment du statut de réponse) sont en rémission à long terme – en introduisant un nœud dans la fonction paramétrique à l'endroit où la courbe de survie prend fin;
- un *mixture cure model* flexible qui introduit un nœud dans la fonction paramétrique au point où la courbe de survie globale s'aplatit et modélise l'excès de mortalité chez les survivants à long terme.

Roth et ses collaborateurs [2018] ont, pour leur part, utilisé un *mixture cure model*. La distribution Gompertz a été utilisée pour estimer la survie sans progression des patients traités avec l'axi-cel. Il a été supposé que les patients dont la maladie n'a pas progressé au bout de 5 ans n'auraient pas de récurrence. D'après les données de suivi d'un an de l'étude ZUMA-1 extrapolées selon le *mixture cure model*, il a été estimé que 50,2 % des patients traités avec l'axi-cel obtiendraient une rémission à long terme. La mortalité de la population générale américaine, appariée selon l'âge, a été appliquée à cette proportion.

L'Evidence Review Group (ERG) a, quant à lui, privilégié l'approche de modélisation selon laquelle la survie sans progression et la survie globale observées avec l'axi-cel convergent [Corbett *et al.*, 2018]. La courbe paramétrique de la survie globale sélectionnée pour l'axi-cel suit une distribution log-logistique. Un taux de mortalité semblable à celui de la population générale est appliqué une fois la convergence atteinte, ce qui permet une survie à long terme dans le modèle chez environ 40 % des personnes. Toutefois, selon NICE, ni l'approche du fabricant ni celle de l'ERG en matière d'extrapolation de la survie à long terme ne sont appropriées, étant donné l'immaturation des données.

Pour la HAS [2019], le choix d'utiliser la distribution Gompertz pour extrapoler la survie sans progression de l'axi-cel, en se basant sur les données obtenues à 15,1 mois de suivi, est discutable. Les deux modèles proposés par le fabricant (*mixture cure model* et paramétrique) reposent sur des hypothèses fortes, et ce, bien que le choix des distributions ait un impact important sur le RCUI. Selon la HAS [2019], les données cliniques disponibles ne permettent de privilégier aucun des deux modèles.

7.1.4 Intrants économiques

Utilité

Pour l'ICER [2018] et Whittington [2018], les scores d'utilité ont été dérivés des données de la littérature portant sur la qualité de vie de patients adultes atteints d'un LNH, mesurée avec le questionnaire EQ-5D [Chen *et al.*, 2017]. Le score d'utilité de l'état de santé « survie avec progression » est de 0,39 et il est de 0,83 pour l'état de santé « survie sans progression ». Des décrets d'utilité ont été appliqués pour chaque traitement, y compris pour la chimiothérapie de transition ($\mu = -0,42$) [Sun *et al.*, 2018; Sung *et al.*, 2003]. De plus, toutes les désutilités dues aux événements indésirables associés à la thérapie cellulaire, à la greffe et à la chimiothérapie ont été prises en compte dans les estimations de la désutilité du traitement ($\mu = -0,57$) [Sun *et al.*, 2018; Sung *et al.*, 2003]. Pour Roth [2018], la valeur de l'utilité de l'axi-cel lors de la phase d'administration du traitement (0,74) et celle de l'état de santé « en rémission » après moins de 6 mois de suivi (0,78) ont été dérivées des scores moyens obtenus par un sous-échantillon de la cohorte de l'étude ZUMA-1 avec l'EQ-5D-5L [Lin *et al.*, 2018]. On a supposé que l'utilité à long terme (6 mois) et celle de l'état de santé « en rémission » étaient équivalentes au score moyen d'utilité mesuré dans la population générale âgée de 60 ans à 69 ans ($\mu = -0,823$) [Sullivan et Ghushchyan, 2006]. Un décrement d'utilité de $\mu = -0,15$ a été appliqué lors des traitements [Huntington *et al.*, 2015]. L'utilité associée à la maladie évolutive était de 0,39, comme pour l'ICER [2018] et Whittington [2018]. Pour NICE [2018] et la HAS [2019], les données sur les scores d'utilité proviennent de l'essai clinique ZUMA-1 [Gilead, 2019]. Le score d'utilité associé à l'état de santé « survie sans progression » est de 0,72, tandis que celui qui est associé à l'état de santé « en progression » est de 0,65. Après deux ans passés dans l'état de santé « survie sans progression », le score d'utilité est similaire à celui de la population générale.

Coûts

Pour l'ensemble des auteurs, le prix retenu est le prix au moment de la perfusion, auquel s'ajoutent les coûts d'administration, les coûts d'hospitalisation, les coûts associés aux événements indésirables ainsi que les coûts liés au suivi médical. Le montant des coûts s'élève à 755 740 \$ US pour l'ICER [2018]. Pour Whittington [2018], les coûts actualisés varient de 460 000 \$ US à 555 000 \$ US en fonction de la durée du suivi médical. Pour Roth [2018], les coûts actualisés s'élèvent à 553 000 \$ US.

7.1.5 Efficience de l'axicabtagene ciloleucel

Dans un scénario de base comparant l'efficience de l'axi-cel à celle des chimiothérapies de rattrapage, l'ICER [2018] propose un RCUI de 136 000 \$ US par QALY. Les analyses de sensibilité déterministes et les analyses de scénarios ont permis d'identifier que les principaux intrants qui affectent les résultats du modèle sont le taux d'actualisation, l'utilité associée à l'état de santé « survie sans progression », le ratio de mortalité standardisé, la durée du traitement avec les immunoglobulines (IVIg) pour l'aplasie des cellules B et les hypothèses quant à la survie globale.

Whittington et ses collaborateurs [2018] ont tout d'abord estimé l'efficience correspondant à

la fin du suivi de l'étude ZUMA-1. Il en résulte une estimation du RCUI du traitement avec l'axi-cel de 896 600 \$ US par QALY gagnée comparativement aux chimiothérapies de rattrapage.

Toutefois, cette analyse sous-estime probablement la survie et la valeur du traitement avec l'axi-cel, puisqu'il s'agit, selon les auteurs, d'une thérapie à visée curative. Les résultats de la présente analyse à court terme montrent à quel point la survie globale à long terme et l'efficacité à long terme dépendent de l'extrapolation de la survie au-delà de la période de l'essai clinique. En extrapolant la survie globale, les valeurs de RCUI correspondant aux différentes modélisations varient de 82 400 \$ US à 230 900 \$ US par QALY gagnée comparativement aux chimiothérapies de rattrapage. Parmi les scénarios du modèle de survie à long terme, le modèle paramétrique a produit le moins de bénéfices cliniques incrémentaux, et ce, puisque cette approche ne tient pas compte de l'effet plateau des courbes de la survie globale. Par conséquent, les résultats différentiels du modèle paramétrique de survie doivent être interprétés, selon les auteurs, comme une borne inférieure possible de la survie à long terme, compte tenu des hypothèses de survie actuelles émises pour l'axi-cel. Selon eux, les nouveaux modèles de survie qui permettent de tenir compte de l'effet plateau (comme les *mixture cure models*) sont plus appropriés aux thérapies potentiellement curatives.

Pour Roth et ses collaborateurs [2018], ce même ratio est estimé à 58 146 \$ US/QALY gagnée comparativement aux chimiothérapies de rattrapage. Avec l'analyse de sensibilité déterministe, les résultats sont plus sensibles à la proportion de personnes en rémission à long terme, au taux d'actualisation et au prix de l'axi-cel. Pour la HAS, l'axi-cel est associée à un RCUI de 114 509 €/QALY gagnée comparativement aux protocoles de chimiothérapies retenus [HAS, 2019]. Selon la HAS, les coûts incrémentaux de l'axi-cel peuvent être estimés de façon certaine, mais en contrepartie une grande incertitude réside en termes de gains de santé. En effet, en fonction des modèles retenus pour extrapoler la survie chez des patients traités avec l'axi-cel, le RCUI pourrait s'élever jusqu'à 372 081 €/QALY gagnée comparativement aux chimiothérapies de rattrapage.

Il est important de noter que les différences entre les résultats de ces études sont principalement attribuables aux différentes méthodes de modélisation de la survie et à l'hypothèse sous-jacente que la thérapie par l'axi-cel est à visée curative.

7.2 Efficience de l'axicabtagene ciloleucel selon le fabricant

Une analyse non publiée ayant pour objectif d'estimer le RCUI de l'axi-cel comparativement aux chimiothérapies de rattrapage pour le traitement des adultes atteints d'un LGCB r/r a été soumise par le fabricant [Gilead, 2018a; Tolley Health Economics, 2018]. L'analyse de l'efficacité repose sur la comparaison indirecte ajustée non ancrée de données issues des études SCHOLAR-1 [Crump *et al.*, 2017] et ZUMA-1 [Locke *et al.*, 2019].

[REDACTED]. Tout comme pour NICE [2018] et la HAS [2019], le fabricant a soumis un modèle de survie partitionnée à trois états de santé. Il exclut le modèle de décision en amont comme dans les modèles de l'ICER [2018] et de Whittington [2018]. Bien que le fabricant ait inclus les coûts de la leucaphérèse et de la chimiothérapie de transition, la survie et le score d'utilité des personnes qui n'ont pas été traitées avec l'axi-cel et qui ont eu une leucaphérèse n'ont pas été pris en compte. Ceci pourrait introduire un biais favorisant l'axi-cel sur le plan des bénéfices cliniques. Un *mixture cure model* a été

utilisé comme alternative aux distributions paramétriques pour extrapoler la survie. Le fabricant a supposé qu'après deux ans, les patients dont la maladie n'a pas progressé sont considérés en rémission à long terme et ont, par le fait même, un taux de mortalité équivalent à celui de la population générale. L'analyse porte sur un horizon temporel à vie (44 ans) et l'âge des patients traités avec l'axi-cel est de 56 ans. Les bénéfices et les coûts sont actualisés à un taux de 1,5 % annuellement et l'analyse est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux.

Selon le fabricant, le RCUI s'établirait à [REDACTED] gagnée comparativement aux chimiothérapies de rattrapage. Dans son analyse de scénario, le fabricant conclut que l'axi-cel est [REDACTED], soit qu'il est [REDACTED].

7.3 Méthode d'analyse de l'efficience de l'axicabtagene ciloleucel selon l'INESSS

L'INESSS a utilisé le modèle du fabricant pour faire ses propres analyses en effectuant plusieurs modifications décrites dans les sections suivantes.

7.3.1 Type d'analyse, population, comparateur, perspectives, horizon et taux d'actualisation

Tout comme dans la littérature et dans les rapports d'évaluation de NICE et de la HAS (voir [section 7.1](#)), l'efficience de l'axi-cel a été évaluée chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints d'un LGCB r/r et qui ne sont pas admissibles à l'AGCS. Selon les experts consultés, les chimiothérapies de rattrapage et le tisa-cel seraient les meilleurs comparateurs. Pour les analyses d'efficience des thérapies, l'INESSS privilégie l'analyse coût-utilité lorsqu'une valeur thérapeutique incrémentale est reconnue par rapport aux soins usuels. Dans le cas présent, d'une part, un caractère prometteur a été reconnu pour l'axi-cel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage et, d'autre part, il a été jugé impossible de reconnaître une valeur incrémentale de l'axi-cel par rapport au tisa-cel (voir [section 5.3](#)). De par ces faits, l'INESSS a effectué une analyse coût-utilité pour comparer l'efficience de l'axi-cel à celle des chimiothérapies de rattrapage, mais n'a pas comparé l'efficience de l'axi-cel à celle du tisa-cel. L'analyse coût-utilité a été menée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, et ce, en dépit de la grande incertitude relative au gain de survie globale à long terme. L'âge retenu au moment de la perfusion est de 62 ans, ce qui représente l'âge moyen des personnes atteintes d'un LDGCB r/r au Québec (données RAMQ 2006 à 2017). Les coûts et les résultats ont été actualisés sur un horizon à vie de 20 ans (plutôt que de 44 ans, puisque jugé plus réaliste) à un taux de 1,5 % annuellement.

7.3.2 Modèle économique

Une analyse coût-utilité, qui prend pour assise un modèle partitionné, a été utilisée pour évaluer l'efficience de l'axi-cel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage. Tout comme pour l'ensemble des études recensées, les probabilités de transition associées aux différents états de santé ont été dérivées des extrapolations des courbes paramétriques de la survie sans progression et de la survie globale.

7.3.3 Intrants cliniques

Données cliniques

Les données de survie pour l'axi-cel et les chimiothérapies de rattrapage proviennent de la comparaison indirecte ajustée non ancrée des données de l'étude ZUMA-1 avec celles de l'étude SCHOLAR-1 effectuée par le fabricant (voir [section 5.1.1](#)). Pour des fins de validation, l'INESSS a utilisé les données de sa propre comparaison indirecte ajustée non ancrée (voir [section 5.2](#)) afin d'extrapoler la survie sur tout l'horizon temporel. Des résultats similaires ont été obtenus.

Extrapolation des données cliniques

Axi-cel

Comme le mentionne Whittington [2018], en raison de l'incertitude entourant le taux de survie à long terme associé à l'axi-cel et à son extrapolation, il est important de produire et de présenter les résultats à partir de plusieurs modèles de survie dont les hypothèses diffèrent, mais demeurent plausibles. La quantification des bénéfices cliniques par le biais de différents modèles permet de tenir compte de l'incertitude structurelle³⁵, domaine d'incertitude souvent absent des analyses d'efficacité. Ainsi, tel qu'aménagé par Whittington [2018], les résultats des modèles paramétriques de survie devraient être interprétés comme une borne inférieure du gain de survie possible à long terme, compte tenu du fait que les thérapies CAR-T seraient potentiellement à visée curative. Par ailleurs, comme mentionné par Roth [2018] et par Whittington [2018], les *mixture cure models* sont davantage adaptés à des situations où un effet plateau est potentiellement plausible sur le plan clinique. De par ces faits, l'INESSS considère comme borne inférieure les résultats issus des modèles paramétriques et comme borne supérieure ceux issus des *mixture cure models*. De plus, l'INESSS a modifié le taux de mortalité appliqué à la population en rémission à long terme pour tenir compte du risque accru de mortalité chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. Lorsque l'état de rémission à long terme a été atteint (durée minimale de 5 ans), un ratio standardisé de mortalité de 3,56 a été appliqué pour les 5 premières années [Hill *et al.*, 2011] Par la suite, un taux de 3,07 a été appliqué pour le reste de l'horizon temporel.

Le choix des distributions servant à extrapoler les données de survie globale et de survie sans progression a été fait sur la base de l'algorithme qui définit le processus de sélection des modèles de survie de NICE [Latimer, 2011]. Pour l'axi-cel, l'application de l'algorithme de NICE a permis de déterminer que la distribution log-normale est la plus appropriée pour extrapoler la survie globale et la survie sans progression avec le modèle paramétrique et le *mixture cure model*.

Chimiothérapies de rattrapage

Pour les chimiothérapies de rattrapage, seules les courbes paramétriques ont été retenues. Selon les experts consultés, les chimiothérapies de rattrapage ne peuvent être considérées comme étant curatives. L'application de l'algorithme de NICE a permis de déterminer que la distribution Gompertz est la plus appropriée pour extrapoler les données de la survie globale. Toutefois, comme dans les rapports recensés, en l'absence de données de survie sans progression rapportées, ces dernières ont été estimées en imputant le même rapport de risque relatif entre la survie sans progression et la survie globale que celui obtenu pour le traitement avec l'axi-cel. En l'absence de données de survie sans progression rapportées dans l'étude SCHOLAR-1 [Crump *et al.*, 2017], ces dernières ont été estimées en appliquant aux données de survie globale de SCHOLAR-1

³⁵ Incertitude associée aux hypothèses inhérentes au modèle économique.

[Crump *et al.*, 2017], le rapport des risques instantanés cumulatifs entre la survie sans progression et la survie globale de l'axi-cel, et ce, par tous les auteurs.

7.3.4 Intrants économiques

Utilité associée aux états de santé « progression » et « sans progression de la maladie »

Lors de l'étude ZUMA-1, des données issues du questionnaire EQ-5D-3L ont été collectées auprès d'un faible échantillon ([voir section 4.4](#)) puis mises en correspondance pour les rendre compatibles avec celles du questionnaire EQ-5D-5L. Les données résultantes ont été utilisées pour dériver des scores d'utilité pour les patients dans l'état de santé « sans progression de la maladie » (0,72) et « en progression » (0,65). Pour la survie sans progression, la valeur d'utilité provenant de cette mise en correspondance a été utilisée par l'INESSS. Pour l'état de santé « progression de la maladie », la valeur d'utilité provenant de l'étude de Chen [2017] a été considérée, car elle semble plus réaliste selon les experts consultés.

Diminution (décrément) d'utilité associée aux événements indésirables sévères

Des décrets d'utilité ont été associés aux effets indésirables sévères. On s'attend à ce que ces derniers surviennent à court terme après le traitement initial avec l'axi-cel ou avec les chimiothérapies. Par conséquent, une diminution ponctuelle de l'utilité a été appliquée dans le premier cycle du modèle. Des décrets d'utilité ont été appliqués pour les événements indésirables sévères suivants : l'anémie, la neutropénie fébrile, la neutropénie, la diminution de la numération plaquettaire, la pyrexie, la thrombocytopenie, l'encéphalopathie (neurotoxicité), l'hypophosphatémie, l'hypotension, la leucopénie, la diminution du nombre de lymphocytes, la diminution du nombre de neutrophiles, la diminution du nombre de globules blancs, les infections et le syndrome de relargage des cytokines. Comme dans l'étude de Corbett [2018], les personnes atteintes du syndrome de relargage des cytokines ont été considérées comme ayant une qualité de vie nulle (c'est-à-dire que la diminution de l'utilité a été fixée à la valeur négative de l'utilité associée à l'état « survie sans progression ») [INESSS, 2019]. Pour les autres événements indésirables sévères, les décrets d'utilité varient entre 0,09 et 0,15. La durée totale des événements indésirables sévères a été estimée à partir des données de l'étude ZUMA-1.

Coûts de la thérapie par l'axi-cel et du comparateur

Le prix de l'axi-cel est de ■■■ \$. Le coût des traitements à base de rituximab administrés à ce stade de la maladie varie de 3 028 \$ à 4 510 \$ pour 21 jours. Notons que plus d'un cycle de traitement peut être administré avec les comparateurs³⁶.

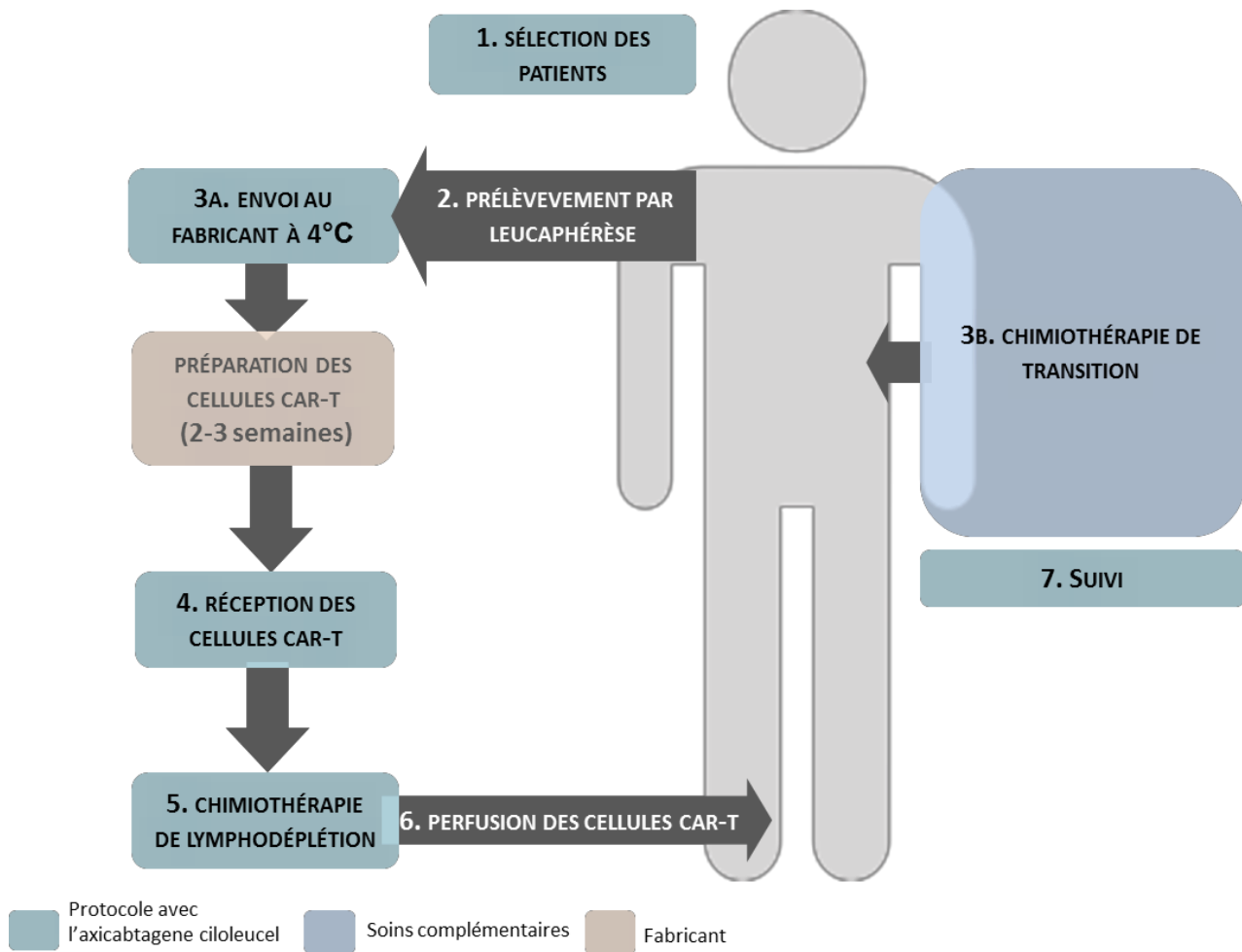
Coûts reliés à l'administration de la thérapie par l'axi-cel

Les différents types de coûts estimés sont similaires à ceux estimés dans les différentes études recensées. Toutefois, les coûts de retraitement avec l'axi-cel ont été exclus. En effet, selon le fabricant, cette pratique a été réalisée dans une optique expérimentale et ne s'applique pas à un contexte réel de soins. Les experts consultés confirment d'ailleurs qu'il ne s'agira pas d'une pratique courante au Québec.

³⁶ Ces coûts sont calculés pour une personne ayant une surface corporelle de 1,73 m².

L'usage de l'axi-cel requiert une importante mobilisation des ressources en santé. La trajectoire de soins des patients traités avec l'axi-cel est présentée à la figure 9.

Figure 9 Trajectoire de soins des patients traités avec l'axicabtagene ciloleucel



Source : INESSS

Des coûts sont associés à chaque étape de la trajectoire de soins, tels qu'énoncés dans le [tableau 15](#).

Tableau 15 Estimation des coûts associés au traitement avec l'axicabtagene ciloleucel

ÉTAPE	TRAITEMENT	PROPORTION DE PATIENTS	TYPE DE PRISE EN CHARGE	COÛT
Préparation des cellules CAR-T				
Prélèvement des lymphocytes	Aphérèse	100 %	Ambulatoire	Procédure : 1 200 \$
Conditionnement des patients				
Chimiothérapie de transition	R-GDP ou R-DHAP	50 %	Ambulatoire	Médicament : 100 \$ à 3 000 \$ Procédure : 400 \$
Chimiothérapie de lymphodéplétion	Fludarabine Cycloph.	50 %	Ambulatoire	Médicament : 700 \$ Procédure : 600 \$
Administration de la thérapie				
	Axi-cel	100 %	Hospitalisation	Traitement : ■ \$ Hospitalisation : 15 000 \$
Prise en charge des complications				
Syndrome de relargage des cytokines	Tocilizumab	19 %	Unité de soins intensifs 9 jours	Médicament : 1 800 \$ Hospitalisation : 25 500 \$
Neurotoxicité		30 %	Unité de soins intensifs 3 jours	Hospitalisation : 8 300 \$
Aplasia cellules B	IVIG	20 % pour les ■ premiers mois; 5 % à 5 ans.	Ambulatoire	Traitement : 1 910 \$/mois
Suivi de 0 à 5 ans				
Suivi médical	Visites médicales, analyses et procédures	100 %	Ambulatoire	An 1 : 900 \$/mois An 2 : 170 \$/mois An 3 à 5 ans : 120 \$/mois Après 5 ans, coût similaire entre les thérapies

Sigles, acronymes et abréviations – cycloph. : cyclophosphamide; IVIG : immunoglobulines intraveineuses; R- DHAP : rituximab-dexaméthasone/cytarabine/cisplatine; R-GDP : rituximab-gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine.

Afin d'estimer ces coûts, certaines hypothèses ont été postulées. Premièrement, bien qu'aucun patient n'ait reçu de chimiothérapie de transition au cours de l'essai clinique, les experts sont d'avis que, dans la pratique réelle québécoise, certains patients recevront ce type de traitement. Cette hypothèse est d'ailleurs corroborée par les données en contexte réel de soins qui montrent qu'environ la moitié des patients ont reçu ce type de thérapie [Jacobson *et al.*, 2018; Nastoupil *et al.*, 2018]. Aussi, l'INESSS a estimé que la chimiothérapie de transition (protocole R-GDP ou R-DHAP) serait administrée à 50 % des patients (données en contexte réel de soins). Les coûts de la chimiothérapie de transition ont été évalués à 1 976 \$ (1 560 \$ pour les médicaments et 416 \$ pour les procédures) en moyenne par patient.

Deuxièmement, sur la base de l'opinion d'experts, il a été supposé que l'administration de l'axi-cel nécessite une hospitalisation de 12 jours (coût par jour : 1 027 \$) et 0,9 jour en moyenne aux soins intensifs (coût par jour : 2 773 \$) pour un total de 14 664 \$. De plus, selon les données de Jacobson [2018] et de Nastoupil [2018], 50 % des sujets recevraient

une chimiothérapie de lymphodéplétion administrée en clinique externe qui est évaluée à 1 322 \$ (698 \$ pour les médicaments et 624 \$ pour les procédures).

Troisièmement, selon les experts consultés, le recours à l'allogreffe après le traitement avec l'axi-cel ne serait pas considéré comme une pratique courante au Québec. Cette intervention pourrait être effectuée chez environ 2 % des patients au coût de 308 000 \$. Pour ce qui est du recours à l'AGCS après la chimiothérapie de rattrapage, le pourcentage a été estimé à 29 %, comme le montrent les données de l'étude SCHOLAR-1 [Crump *et al.*, 2017].

Quatrièmement, seuls les événements indésirables de grades 3 et 4 ont été inclus dans le modèle. Parmi ceux-ci, trois ont un impact important sur le coût de la thérapie par l'axi-cel : l'aplasie des cellules B, le syndrome de relargage des cytokines et la neurotoxicité. L'incidence des épisodes d'aplasie a été estimée à partir des données de l'étude ZUMA-1. Tous les patients qui ont maintenu une réponse à 27 mois (n = 36) ont eu une aplasie des cellules B allant jusqu'à [REDACTED]. Après 27 mois, 25 % des patients qui ont maintenu une réponse ont continué à présenter une aplasie des cellules B. Il a été supposé que ce taux est maintenu jusqu'à ce que les personnes soient considérées en rémission à long terme (5 ans).

Concernant les épisodes de syndrome de relargage des cytokines, selon les experts, une proportion d'événements de grade 2 pourrait nécessiter une prise en charge aux soins intensifs tout comme les épisodes de grade 3. L'INESSS fait l'hypothèse que 10 % à 25 % des épisodes de syndrome de relargage des cytokines de grade 2 observés au cours de l'étude ZUMA-1 pourraient être pris en charge aux soins intensifs. Selon l'étude ZUMA-1, 11 % des patients qui ont été traités avec l'axi-cel ont connu un épisode de grade 3 [Locke *et al.*, 2019; Neelapu *et al.*, 2017]. En ajoutant 17,5 % (valeur médiane entre 10 % et 25 %) des 44 % de patients qui ont eu un épisode de grade 2, ce serait 19 % de tous les patients qui nécessiteraient une prise en charge aux soins intensifs pour une durée de 10 jours au coût de 2 773 \$/jour.

Selon l'étude ZUMA-1, la durée médiane des épisodes de neurotoxicité a été de [REDACTED] [Gilead, 2018b; Neelapu *et al.*, 2017]. Cependant, aucune information n'a été transmise par le fabricant quant à la durée de séjour aux soins intensifs. Selon des données en contexte réel de soins, approximativement 30 % des patients qui ont présenté cet effet indésirable ont séjourné aux soins intensifs en moyenne pendant 3 jours. L'INESSS retient l'hypothèse suivante : 30 % des patients demeureraient aux soins intensifs durant 3 jours, au coût de 2 773 \$/jour.

Selon les estimations de l'INESSS, le coût de la thérapie par l'axi-cel est estimé à environ [REDACTED] \$ par patient pour la première année (tableau 16). La liste des principaux intrants de l'analyse économique de l'INESSS ainsi que les sources sont présentées à l'annexe C-3.

Tableau 16 Coût moyen associé à l'usage de l'acicabtagene ciloleucel pour un patient (année 1)

PRINCIPALE ÉTAPE	COÛT (\$)
Prétraitement	3 000
Administration	[REDACTED]
Hospitalisation associée à l'axi-cel	15 000
Effet indésirable	19 000
Suivi	14 000
Grefe	6 000
Soins palliatifs	11 000
Total	[REDACTED]

7.4 Résultats de l'analyse de l'efficacité de l'acicabtagene ciloleucel selon l'INESSS

L'évaluation économique effectuée au début du cycle de vie d'une technologie est dite précoce puisqu'elle vise à mettre en relation le caractère prometteur de celle-ci avec son coût. Ce type d'évaluation permet de déterminer les ratios coût-utilité possibles, puisque les connaissances et les données probantes entourant l'utilisation de ladite technologie, à ce stade du cycle de vie, sont plus limitées. Par conséquent, l'information découlant de l'évaluation se caractérise par un haut niveau d'incertitude.

Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe montrent que trois principales sources d'incertitudes ont un impact important sur l'efficacité de l'axi-cel, soit : l'horizon temporel, le prix d'acquisition de l'axi-cel et la survie sans progression associée à l'axi-cel. Les détails de l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés à l'annexe C-3.

Le modèle précoce a permis de quantifier l'incertitude structurelle par le biais de différents modèles d'extrapolation de la survie et de la progression de la maladie. Ce faisant, une gamme d'estimations potentielles de la survie à long terme et de ratios coût-utilité possibles a pu être produite. De plus, de par leur nature, les modèles précoces se basent sur des données incertaines et peu nombreuses et, par conséquent, ne sont pas conçus pour générer des ratios coût-efficacité précis [Lucas *et al.*, 2013; Hartz et John, 2009; Hartz et John, 2008]. À cet effet, les résultats sont présentés sous la forme d'un intervalle pour lequel la borne inférieure du gain de survie est associée aux résultats des modèles paramétriques et la borne supérieure, aux résultats des *mixture cure models*. La borne inférieure se réfère au cas où l'effet plateau n'est pas pris en compte, tandis que la borne supérieure se réfère au cas où l'effet plateau serait maintenu pour la durée de l'horizon temporel.

Le RCUI de l'axi-cel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage se situerait entre 156 000 \$/QALY gagnée, si l'on reconnaît le fait que la thérapie est à visée curative et 350 000 \$/QALY gagnée dans le cas contraire. Le RCUI de l'axi-cel est présenté dans le tableau 17.

Tableau 17 Ratio coût-utilité incrémental de l'acicabtagene ciloleucel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage

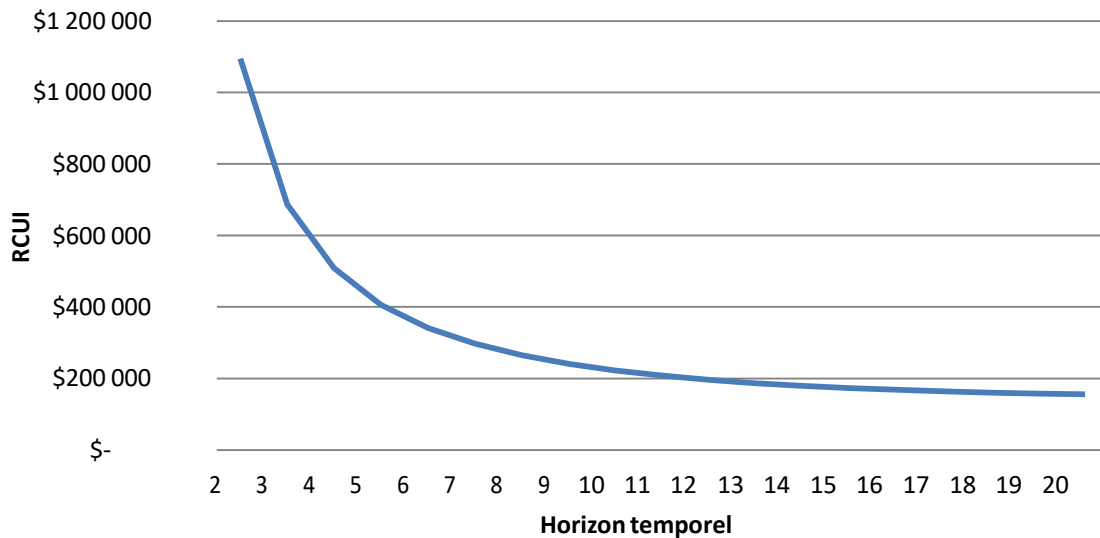
	QALY	COÛT (\$)	RCUI (\$/QALY INCR)
Chimiothérapies de rattrapage (A)	1,4	172 000	n/a
Axi-cel (B) <i>mixture cure model</i>	4,3	620 000	n/a
Axi-cel (C) modèle paramétrique	2,7	628 000	n/a
Différence (B) - (A) <i>mixture cure model</i>	2,9	448 000	156 000
Différence (C) - (A) modèle paramétrique	1,3	456 000	350 000

Abréviation, acronyme, sigle – incr : incrémental; QALY : année de vie pondérée par la qualité; n/a : non applicable; RCUI : ratio coût-utilité incrémental.

Ces résultats supposent implicitement que l'effet de la thérapie perdure tout au long de la vie d'un individu. Il existe toutefois une grande incertitude associée aux effets des thérapies cellulaires dans le temps, étant donné le manque de données à long terme. Les experts consultés sont d'avis que l'extrapolation de l'effet curatif de l'axi-cel sur 20 ans est hautement incertaine. Afin de mieux cerner l'incertitude associée à l'extrapolation du taux de

survie dans le temps, une analyse du RCUI de l'axi-cel a été effectuée en fonction de l'horizon temporel. À la lumière des résultats présentés à la figure 10, en supposant que, dans le meilleur des cas, les bénéfices cliniques associés à l'axi-cel persistent jusqu'à 5 ans (modélisation avec le *mixture cure model*), le RCUI se situerait à un peu plus de 400 000 \$/QALY gagnée; à 10 ans, il se situerait à un peu plus de 200 000 \$/QALY gagnée.

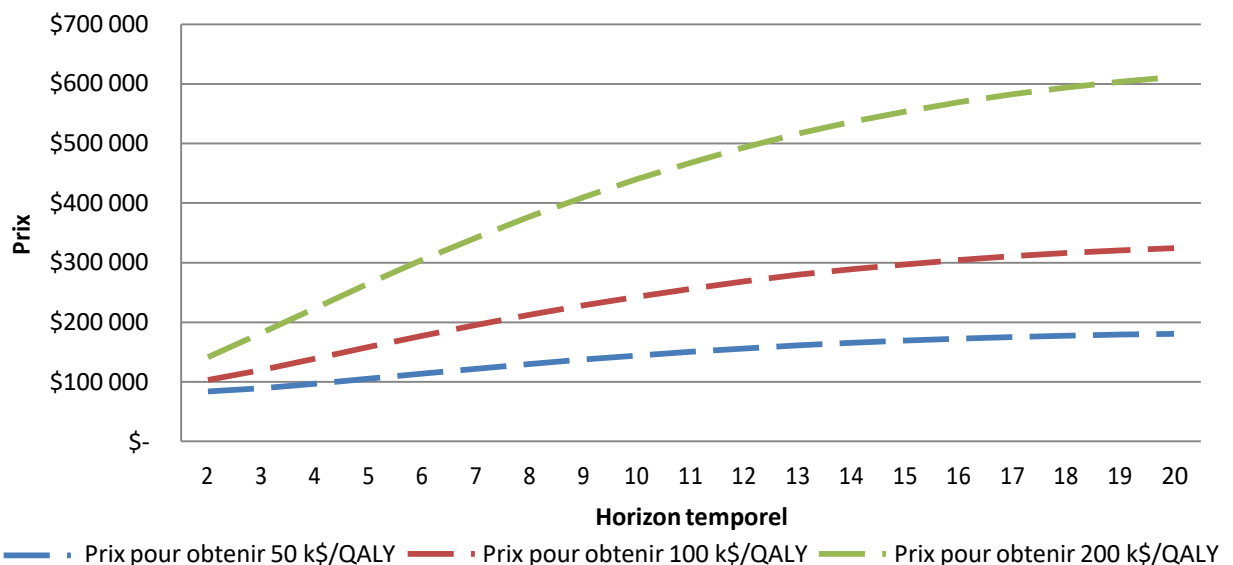
Figure 10 Ratio coût-utilité incrémental de l'axicabtagene ciloleucel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage (*mixture cure model*) selon l'horizon temporel



Source : INESSS

L'analyse de sensibilité déterministe a montré que le prix d'acquisition de l'axi-cel a aussi un impact important sur le ratio d'efficacité (figure 10). À titre indicatif, trois seuils d'acceptabilité ont été choisis : 50 000 \$/QALY gagnée, 100 000 \$/QALY gagnée et 200 000 \$/QALY gagnée (figure 11).

Figure 11 Prix de l'axicabtagene ciloleucel en fonction de seuils d'acceptabilité (*mixture cure model*), horizon de 20 ans



Source : INESSS

À la lumière des résultats énoncés de la figure 11, il ressort que pour que l'axi-cel soit efficient, dans le meilleur des cas (modélisation avec le *mixture cure model*), à un seuil de 50 000 \$/QALY gagnée sur un horizon temporel de 20 ans, son prix d'acquisition devrait se situer à environ 180 000 \$. Pour ce même seuil, avec une extrapolation des gains de survie sur 5 ans plutôt que 20 ans, le prix devrait passer à 105 000 \$. À un seuil de 100 000 \$/QALY gagnée sur un horizon temporel de 20 ans et de 5 ans, le prix d'acquisition de l'axi-cel devrait se situer respectivement à environ 320 000 \$ et à 160 000 \$.

Les résultats de l'analyse probabiliste du modèle d'efficience ont été obtenus par simulation de Monte-Carlo où les paramètres varient simultanément selon leur fonction de distribution. Dans le meilleur des cas, les analyses de sensibilité probabilistique montrent qu'il existe une probabilité de moins de 1 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY. Cette même probabilité atteint 56 % pour un ratio inférieur à 200 000 \$/QALY. Les intrants et distributions utilisés sont présentés à l'annexe C-3.

La présente analyse d'efficience a permis de mettre en lumière les principales sources d'incertitude associées à l'introduction de l'axi-cel. Les modèles économiques précoces sont souvent vus comme la première étape d'une évaluation économique itérative. La collecte et l'analyse de nouvelles données probantes contribueraient à diminuer ces incertitudes. La mise en œuvre d'une entente basée sur une collecte de données en contexte réel de soins suivie d'une réévaluation de l'efficience réduirait les incertitudes et permettrait une meilleure appréciation de la valeur thérapeutique et de l'efficience réelle de l'axi-cel.

8 IMPACT BUDGÉTAIRE DE L'AXICABTAGENE CILOLEUCEL

8.1 Population cible

Les bases de données médico-administratives ont été interrogées afin d'estimer la population de 18 ans et plus susceptible d'être atteinte de LDGCB. En moyenne, 695 personnes sont nouvellement diagnostiquées annuellement (tableau 18).

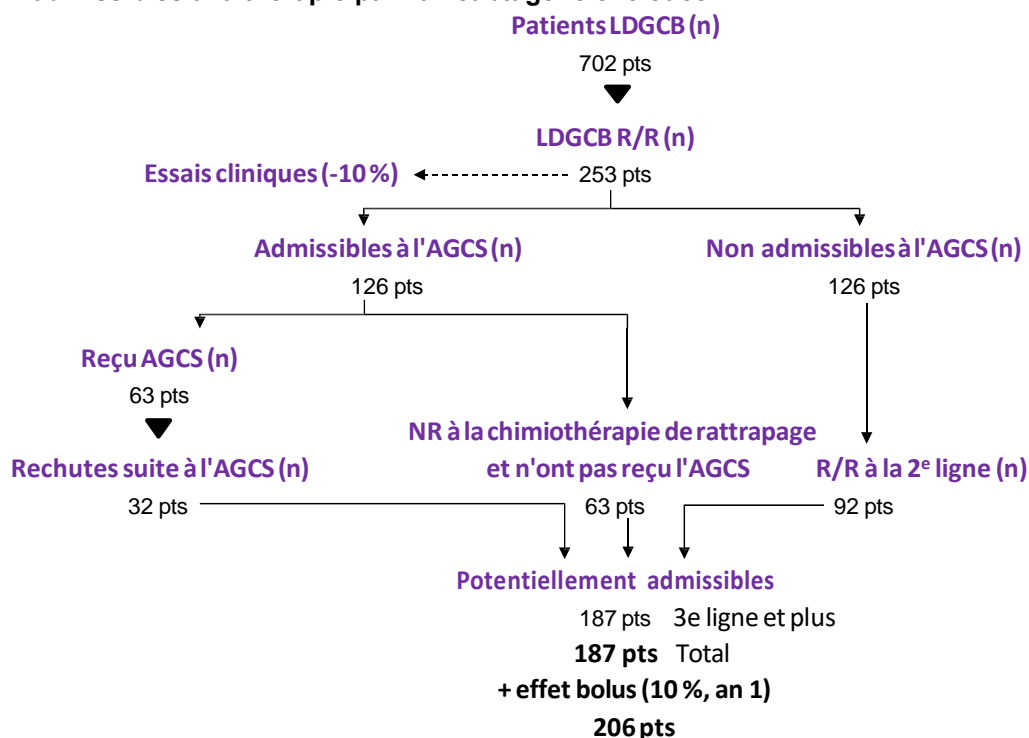
Tableau 18 Estimation de l'incidence du LDGCB au Québec

2012	2013	2014	2015	2016
Nouveaux cas				
670	678	667	729	729

Source : INESSS, 2019.

La croissance moyenne annuelle de la population québécoise entre 2016 et 2018 a été de 1 % (Institut de la statistique du Québec). Cette croissance a été appliquée à la population moyenne atteinte d'un LDGCB pour estimer qu'au cours des trois prochaines années, le nombre de nouveaux cas de LDGCB serait respectivement de 702, 709 et 716. Différents pourcentages ont été appliqués afin d'estimer la population cible (figure 12). Environ 30 % des patients atteints d'un LDGCB pourraient potentiellement être admissibles à ce traitement. Il en ressort que la population cible est respectivement estimée à 206, 189 et 190 pour les 3 prochaines années en considérant 10 % additionnel lors de la première année.

Figure 12 Détermination de la proportion de patients qui pourraient potentiellement être admissibles à la thérapie par l'axicabtagene ciloleucel



Abréviations, sigles – AGCS : autogreffe de cellules souches; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; NR: n'ont pas répondu; Pts :patients; r/r : récidivant ou réfractaire.

8.2 Parts de marché de l'axicabtagene ciloleucel

En supposant l'arrivée concomitante de deux thérapies cellulaires (tisa-cel et axi-cel), les experts sont d'avis que la première année, 60 % des patients seraient traités avec les chimiothérapies de rattrapage et 40 % avec les thérapies cellulaires. Toujours selon les experts, les parts de marché des chimiothérapies de rattrapage diminueraient et celles des thérapies cellulaires augmenteraient pour atteindre un plateau à 50 %. S'appuyant sur le fait que les experts consultés n'ont pu attribuer de valeur thérapeutique incrémentale à l'axi-cel par rapport au tisa-cel, l'INESSS a retenu, dans son scénario de base, une part de marché équivalente pour les deux thérapies cellulaires. Les différentes parts de marché sont énoncées dans le tableau 19.

Tableau 19 Parts de marché selon l'INESSS (années 1 à 3)

	ANNEE 1	ANNEE 2	ANNEE 3
RÉFÉRENCE			
Axi-cel	0 %	0 %	0 %
Tisa-cel	0 %	0 %	0 %
Chimiothérapies de rattrapage	100 %	100 %	100 %
AVEC LA PRÉSENCE DES THÉRAPIES CAR-T			
Axi-cel	20 %	22,5 %	25 %
Tisa-cel	20 %	22,5 %	25 %
Chimiothérapies de rattrapage	60 %	55 %	50 %

Toutefois, pour tenir compte de l'incertitude entourant la disponibilité, le délai et les échecs de fabrication que connaît actuellement le tisa-cel (voir [sections 5.3.2 et 6.1.3](#))³⁷, une analyse probabiliste a été effectuée, attribuant des parts de marché pour l'axi-cel variant de 50 % à 70 % de l'ensemble des thérapies CAR-T. De plus, les parts de marché pour les chimiothérapies fluctuent de 55 % à 65 % pour l'an 1, tout en maintenant une part de marché décroissante pour les chimiothérapies pour l'an 2 et l'an 3. Les parts restantes sont attribuées à parts égales aux thérapies CAR-T. La méthodologie utilisée et les principales hypothèses retenues par l'INESSS sont présentées à l'annexe C-4.

8.3 Coûts considérés

Les coûts servant à estimer l'impact budgétaire d'un remboursement de l'axi-cel sont extraits du modèle d'efficience pour les 3 premières années et sont explicités à la [section 7.3.4.](#) et présentés, pour la première année dans le [tableau 20.](#) Les coûts considérés pour l'an 2 et 3 sont décrits à l'annexe C-4. Tous les coûts considérés ont été arrondis au millier de dollars près pour refléter le niveau d'incertitude des intrants.

³⁷ Le délai médian de production du tisa-cel et de l'axi-cel était de 54 jours et de 23 jours, respectivement, lors des essais cliniques [HAS, 2018; Schuster *et al.*, 2017b]. De plus, lors de la phase de commercialisation, le taux de non-conformité a été estimé à environ ■■■ % pour l'axi-cel et à ■■■ % pour le tisa-cel, selon l'expérience d'un centre américain.

Tableau 20 Coût de la première année des thérapies pour le traitement du lymphome à grandes cellules B réfractaire ou récidivant

	AXI-CEL	TISA-CEL	CHIMIOTHÉRAPIES DE RATTRAPAGE
Pré-traitement*	3 000 \$	3 000 \$	- \$
Traitement	■ \$	■ \$	9 000 \$
Hospitalisation	15 000 \$	15 000 \$	12 000 \$
Effet indésirable**	19 000 \$	19 000 \$	2 000 \$
Suivi†	14 000 \$	14 000 \$	6 000 \$
Greffe	6 000 \$	6 000 \$	88 000 \$
Soins palliatifs	11 000 \$	11 000 \$	21 000 \$
Total	■ \$	■ \$	137 000 \$

* Inclut le coût de la leucaphérèse et celui des chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion.

** Inclut 17,5 % d'effets indésirables de grade 2 nécessitant des ressources médicales et les effets indésirables de grade 3 ou 4, dont le syndrome de relargage des cytokines, la neurotoxicité et l'aplasie des cellules B.

† Inclut les visites médicales, différents tests de laboratoire et des procédures.

8.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

L'impact net d'un remboursement des CAR-T (axi-cel et tisa-cel) pour le traitement du LDGCB r/r sur le système public de santé et de services sociaux est présenté dans le tableau 21. Les résultats ont été arrondis au millier de dollars.

Tableau 21 Impact budgétaire des CAR-T (axi-cel et tisa-cel) selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
NOMBRE DE PATIENTS (TOTAL)	206	189	190	585
NOMBRE DE PATIENTS (CAR-T)	82	85	95	262
RÉFÉRENCE				
Chimiothérapie	28 222 000 \$	27 335 000 \$	27 971 000 \$	83 528 000 \$
Total	28 222 000 \$	27 335 000 \$	27 971 000 \$	83 528 000 \$
INTRODUCTION DES THÉRAPIES CAR-T				
Axi-cel	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Tisa-cel	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Chimiothérapie	16 933 000 \$	15 113 200 \$	14 113 800 \$	46 160 000 \$
Total	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
IMPACT BRUT (CAR-T)	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
IMPACT NET				
Prétraitement	247 000 \$	255 000 \$	285 000 \$	787 000 \$
Traitement	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Hospitalisation	247 000 \$	255 000 \$	285 000 \$	787 000 \$
Effet indésirable	1 483 000 \$	1 696 000 \$	1 963 000 \$	5 142 000 \$
Suivi	742 000 \$	1 095 000 \$	1 442 000 \$	3 279 000 \$
Greffe	(6 757 000) \$	(6 974 000) \$	(7 790 000) \$	(21 521 000) \$

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Soins palliatifs	(824 000) \$	(850 000) \$	(950 000) \$	(2 624 000) \$
TOTAL IMPACT NET	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité*	POUR 3 ANS, COÛTS LES PLUS FAIBLES			■ \$
	POUR 3 ANS, COÛTS LES PLUS ÉLEVÉS			■ \$

* Tient compte d'un nombre annuel de patients à traiter plus faible (164, 151 et 152) ou plus important (247, 227 et 228) et de parts de marché des CAR-T moindres de 15 % (25 %, 30 % et 35 %) ou plus élevées de 15 % (55 %, 60 % et 65 %).

Selon les résultats de l'analyse probabiliste effectuée, les coûts additionnels totaux pour le système public de santé et de services sociaux auraient une probabilité de 80 % d'osciller entre 88,7 M\$ et 119,9 M\$ pour une période de 3 ans. Les intrants et distributions utilisés sont présentés à l'annexe C-4. Les coûts additionnels sur une période de 3 ans s'expliquent essentiellement par le prix des thérapies CAR-T dont l'impact est partiellement compensé par une diminution du nombre de greffes.

En complément, deux scénarios ont été explorés où toutes les parts de marché des CAR-T ont été attribuées à l'une ou l'autre des options disponibles. L'impact net et l'impact brut de ces scénarios (100 % axi-cel et 100 % tisa-cel) sur le système public de santé et de services sociaux seraient, respectivement, de ■ \$ et de ■ \$. Le détail de ces scénarios est présenté à l'annexe C-4.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION

Les membres du comité délibératif ont reconnu, de façon unanime, le caractère prometteur de l'acicabtagene ciloleucel (Yescarta^{MC}) pour le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LGCB r/r), considérés en impasse thérapeutique. Les membres ont jugé les données probantes soumises et disponibles trop immatures pour leur permettre de reconnaître avec confiance la valeur thérapeutique incrémentale de ce traitement. Ils ont cependant reconnu la gravité de la condition et l'existence d'un important besoin non comblé.

Les membres du comité délibératif sont d'avis que l'acicabtagene ciloleucel devrait être rendu disponible aux patients atteints d'un LGCB r/r, mais uniquement en présence de modalités de remboursement qui tiennent compte du contexte d'incertitude élevée.

Motifs de la position unanime

- Les membres du comité ont souligné que les résultats issus des premières études sont prometteurs, avec des taux de réponse complète d'environ 50 % à 2 ans, et ce, malgré de nombreux échecs aux traitements antérieurs. De plus, les données montrent que cette rémission s'est maintenue chez 35 % des patients pendant au moins 2 ans. Les membres ont toutefois soulevé le fait qu'à ce jour, il est impossible d'estimer l'ampleur de l'effet réel et la durée de la rémission à long terme ni d'identifier les patients qui répondront au traitement.
- Compte tenu de l'immaturation des données, une incertitude importante concernant l'innocuité à court et à long terme a été rappelée par les membres du comité, principalement en ce qui a trait à la neurotoxicité et aux séquelles liées au traitement (notamment, risque de second cancer, séquelles neurologiques). Ils ont malgré tout jugé le profil d'innocuité acceptable, étant donné que les patients sont en impasse thérapeutique.
- Dans ce contexte d'incertitude, le comité a jugé qu'il était encore trop tôt pour attribuer avec certitude une valeur thérapeutique incrémentale à l'acicabtagene ciloleucel par rapport aux chimiothérapies de rattrapage ou au tisagenlecleucel.

Les membres du comité ont par ailleurs exprimé de nombreuses préoccupations en lien avec l'intégration de cette thérapie au panier de services, dont les suivantes :

- Le fardeau de la démonstration de la valeur d'une thérapie coûteuse et empreinte d'incertitude sur le plan de son efficacité, de son innocuité et de son efficience, ne devrait pas être porté par l'État.
- Le coût de la thérapie est jugé élevé au regard des bénéfices cliniques projetés sur la base des données disponibles. Le rapport entre les bénéfices et les coûts est assorti d'une grande marge d'incertitude. Certains membres se sont d'ailleurs dits préoccupés par l'accroissement continu du coût des traitements en santé.
- La thérapie présente un niveau élevé de toxicité aiguë qui nécessite une expertise pour la maîtrise des complications. L'impact sur la gestion hospitalière, notamment sur l'utilisation des ressources en soins intensifs, constitue une grande préoccupation.

- Les délais de livraison semblent être plus courts pour l'acicabtagene ciloleucel comparativement au tisagenlecleucel. Une incertitude persiste toutefois relativement au maintien de la capacité de production des thérapies CAR-T lorsque la demande sera plus élevée.
- Les enjeux d'iniquité d'accès pour les patients qui habitent à distance des centres de thérapie sont à considérer. Des compensations financières sont prévues à cet effet, cependant elles sont jugées insuffisantes pour atténuer le fardeau financier des usagers.
- Il apparaît important d'accompagner les patients et leurs proches et de leur divulguer toute l'information disponible sur les bénéfices cliniques, les incertitudes et les risques relatifs à cette modalité de traitement afin qu'ils puissent véritablement faire un choix libre et éclairé.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

Recommandation

L'INESSS reconnaît le caractère prometteur de l'acicabtagene ciloleucel (Yescarta^{MC}) pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome à grandes cellules B réfractaire ou récidivant (LGCB r/r). Cependant, l'innocuité et l'efficacité clinique à long terme de cette thérapie demeurent hautement incertaines, de même que son efficacité. L'INESSS estime néanmoins que son remboursement pourrait constituer une option juste et raisonnable dans la mesure où les conditions suivantes seront respectées :

- atténuation importante du fardeau économique;
- instauration d'un statut temporaire à ce paiement jusqu'à ce que des données à plus long terme soient disponibles (horizon temporel de 2 à 3 ans);
- poursuite du développement de la preuve relative à la valeur thérapeutique et à l'innocuité à long terme de la thérapie.

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue pour le paiement proposé pour l'acicabtagene ciloleucel est la suivante :

- pour le traitement des adultes atteints d'un LGCB r/r après au moins deux lignes de traitement systémique, y inclus 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;
 - statut de performance ECOG de 0 ou 1;
 - espérance de vie d'au moins 12 semaines;
 - aucune thérapie anti-CD19 préalable.

Considérations liées à l'implantation

1. La prise en charge des événements indésirables sévères, dont le syndrome de relargage des cytokines et les complications neurologiques, requiert un niveau d'expertise élevé afin d'assurer la sécurité des soins. L'impact sur la gestion hospitalière, notamment sur l'utilisation des ressources en soins intensifs et sur l'accessibilité aux soins et services courants, constitue une grande préoccupation.
2. Une collecte de données en contexte réel de soins soutenue par le fabricant permettrait d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie en apportant les informations complémentaires applicables au contexte québécois. Les données collectées devraient minimalement inclure :
 - le délai d'administration de la thérapie;
 - la durée de la réponse clinique;
 - la survie sans progression à 1 an et à 3 ans
 - la survie globale à 1 an et à 3 ans;
 - le nombre et le type de traitements ultérieurs (p. ex. chimiothérapies, greffe);
 - l'incidence des complications graves (notamment le syndrome de relargage des cytokines et la neurotoxicité).

RÉFÉRENCES

- American Cancer Society (ACS). Survival rates and factors that affect prognosis (outlook) for non-Hodgkin lymphoma [site Web]. Atlanta, GA : ACS; 2018. Disponible à : <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/factors-prognosis.html>.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- Bach PB, Giralto SA, Saltz LB. FDA approval of tisagenlecleucel: Promise and complexities of a \$475 000 cancer drug. *JAMA* 2017;318(19):1861-2.
- Beaupierre A, Lundberg R, Marrero L, Jain M, Wang T, Alencar MC. Management across settings: An ambulatory and community perspective for patients undergoing CAR T-cell therapy in multiple care settings. *Clin J Oncol Nurs* 2019;23(2):27-34.
- Borchmann P, Tam CS, Jäger U, McGuirk JP, Holte H, Walke EK, et al. An updated analysis of JULIET, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [23rd Congress of the European Hematology Association; Stockholm, Sweden]. *HemaSphere* 2018;2(Suppl 1):347 [abstract S799].
- Bouchkouj N, Kasamon YL, de Claro RA, George B, Lin X, Lee S, et al. FDA approval summary: Axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2019;25(6):1702-8.
- Buitrago J, Adkins S, Hawkins M, Iyamu K, Oort T. Adult survivorship: Considerations following CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019;23(2):42-8.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tisagenlecleucel for acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma: Clinical report. CADTH Optimal Use Report, vol. 8, no. 3c. Ottawa, ON : CADTH; 2019. Disponible à : https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-clinical-report_jan2019.pdf.
- Chaganti S, Illidge T, Barrington S, McKay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174(1):43-56.
- Chang EC, Sensel MG, Rossi JM. Analysis of T-cell vector integration sites for a murine gamma-retroviral vector encoding the anti-CD19 chimeric antigen receptor used in the production of axicabtagene ciloleucel. *Mol Ther* 2019;27(4 Suppl 1):85-6 [abstract 160].
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125-32.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.

- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244-53.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5.
- Corbett M, Duarte A, Melton H, Walker S, Wright K, Eastwood A, Palmer S. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma, mediastinal B-cell lymphoma and follicular lymphoma. Evidence Review Group's Report. York, Royaume-Uni : CRD and CHE Technology Assessment Group, University of York; 2018. Disponible à : <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2022790>.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800-8.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-6.
- De Lima Lopes G et Nahas GR. Chimeric antigen receptor T cells, a savior with a high price. *Chin Clin Oncol* 2018;7(2):21.
- Dominici M, Nichols KM, Levine AD, Rasko JE, Forte M, O'Donnell L, et al. Science, ethics and communication remain essential for the success of cell-based therapies. *Brain Circ* 2016;2(3):146-51.
- European Medicines Agency(EMA). Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Assessment report. Londres, Angleterre : Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA; 2018. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART immunotherapy: Development, success, and translation to malignant gliomas and other solid tumors. *Front Oncol* 2018;8:453.
- Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 2018;24(1):20-8.
- Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Hoog M, Bhagnani T, et al. Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Future Sci OA* 2018;4(7):FSO322.
- Gilead Sciences Canada. Yescarta™ (axicabtagene ciloleucel). Pharmacoeconomic Report For INESSS. Mississauga, ON : Gilead Sciences Canada, Inc.; 2019.
- Gilead Sciences Canada. Clinical Summary - Axicabtagene ciloleucel. Mississauga, ON : Gilead Sciences Canada, Inc.; 2018a.

- Gilead Sciences Canada. Data on file. ZUMA-1 August 11th, 2018 cut-off date. Mississauga, ON : Gilead Sciences Canada, Inc.; 2018b.
- Gilead Sciences Canada. Kite Pharma Data On File - Indirect comparison of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for the treatment of relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Report – December 2018 analyses. Mississauga, ON : Gilead Sciences Canada, Inc.; 2018c.
- Gilead Sciences Canada. Data on file. ZUMA-1 August 11th, 2017 cut-off date. Mississauga, ON : Gilead Sciences Canada, Inc.; 2017a.
- Gilead Sciences Canada. Protocole SCHOLAR-1. Gilead Sciences Canada, Inc.; 2017b.
- Gisselbrecht C. Is there any role for transplantation in the rituximab era for diffuse large B-cell lymphoma? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:410-6.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28(27):4184-90.
- Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood 2018;132(8):782-90.
- Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012;30(28):3460-7.
- Hartz S et John J. Public health policy decisions on medical innovations: What role can early economic evaluation play? Health Policy 2009;89(2):184-92.
- Hartz S et John J. Contribution of economic evaluation to decision making in early phases of product development: A methodological and empirical review. Int J Technol Assess Health Care 2008;24(4):465-72.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. Avis d'efficacité. Saint-Denis la Plaine, France : Commission Evaluation économique et de santé publique (CEESP), HAS; 2019. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/yescarta_20190225_avis_efficience.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Avis – axicabtagene ciloleucel (Yescarta). Saint-Denis la Plaine, France : Commission de la Transparence, HAS; 2018. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf.
- Hayden PJ, Sirait T, Koster L, Snowden JA, Yakoub-Agha I. An international survey on the management of patients receiving CAR T-cell therapy for haematological malignancies on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. Curr Res Transl Med 2019;67(3):79-88.
- Hill BT, Rybicki L, Bolwell BJ, Smith S, Dean R, Kalaycio M, et al. The non-relapse mortality rate for patients with diffuse large B-cell lymphoma is greater than relapse mortality 8 years after autologous stem cell transplantation and is significantly higher than mortality rates of population controls. Br J Haematol 2011;152(5):561-9.

- Hoffmann-La Roche. Monographie de produit : Actemra® (tocilizumab). Inhibiteur du récepteur d'interleukine. Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Ltée; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042156.PDF.
- Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013;121(12):2253-63.
- Huntington SF, Svoboda J, Doshi JA. Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1467-74.
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell cancers: Effectiveness and value. Boston, MA : ICER; 2018. Disponible à : https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf.
- Imbach KJ, Patel A, Levine AD. Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. *Cell Gene Therapy Insights* 2018;4(4):295-307.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Avis_Kymriah_LDGCB.pdf.
- Jacobson CA, Hunter B, Armand P, Kamihara Y, Ritz J, Rodig SJ, et al. Axicabtagene ciloleucel in the real world: Outcomes and predictors of response, resistance and toxicity. *Blood* 2018;132(Suppl 1):92 [abstract].
- Jim HS, Hoogland AI, Collier A, Booth-Jones M, Jain MD, Locke FL. Patient-reported and neurocognitive outcomes in patients treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood* 2018;132(Suppl 1):2289 [abstract].
- Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R. Immunotherapy in older adults with advanced cancers: Implications for clinical decision-making and future research. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:400-14.
- Kochenderfer JN, Somerville RP, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017a;35(16):1803-13.
- Kochenderfer JN, Somerville RP, Lu T, Yang JC, Sherry RM, Feldman SA, et al. Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Mol Ther* 2017b;25(10):2245-53.
- Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015;33(6):540-9.
- Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Sheffield, Royaume-Uni : School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield; 2011. Disponible à : <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.

- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95.
- Lin VW, Jiang Y, Chuang LH, Navale L, Cheng P, Purdum A. Health utilities for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma(R/R-LBCL): Ad hoc analysis from an axicabtagene ciloleucel (axi-cel) safety management study. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(Suppl):879 [abstract].
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31-42.
- Lucas F, Taylor M, Blankenburg M. Using early economic models to guide clinical and commercial development of new therapies [présentation au 16th ISPOR Annual European Congress]. Dublin, Irlande : International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2013. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20160915182905/https://www.ispor.org/congresses/Dublin1113/presentations/W2-allSpeakers.pdf>.
- Madden DL. From a patient advocate's perspective: Does cancer immunotherapy represent a paradigm shift? *Curr Oncol Rep* 2018;20(1):8.
- Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(1):45-63.
- Makita S, Imaizumi K, Kurosawa S, Tobinai K. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: Opportunities and challenges. *Drugs Context* 2019;8:212567.
- Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ. Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. *Health Aff (Millwood)* 2017;36(10):1698-700.
- McConville P. Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. *Bioethics* 2017;31(9):711-5.
- McLaughlin P. The indolent B-cell lymphomas. *Cancer Treat Res* 2006;131:89-120.
- Miliotou AN et Papadopoulou LC. CAR T-cell therapy: A new era in cancer immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol* 2018;19(1):5-18.
- Montoto S et Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1827-34.
- Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: Real world experience. *Blood* 2018;132(Suppl 1):91 [abstract].
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-cell lymphomas. Version 4.2018. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2018. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- Neelapu SS, Locke FL, Go WY. CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(11):1065.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-44.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal – Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115]. Londres, Angleterre : NICE; 2018. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6661404973>.
- Ogba N, Arwood NM, Bartlett NL, Bloom M, Brown P, Brown C, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(9):1092-106.
- Oluwole OO, Bishop MR, Gisselbrecht C, Gordon LI, Kersten MJ, Maloney DG, et al. ZUMA-7: A phase 3 randomized trial of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (R/R DLBCL). *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):TPS7585 [abstract]
- Rabin R et de Charro F. EQ-SD: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001;33(5):337-43.
- Ren SS, Deng JW, Hong M, Ren YL, Fu HJ, Liu YN, Chen Z. Ethical considerations of cellular immunotherapy for cancer. *J Zhejiang Univ Sci B* 2019;20(1):23-31.
- Rossi J, Paczkowski P, Shen Y-W, Morse K, Flynn B, Kaiser A, et al. Preinfusion polyfunctional anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with clinical outcomes in NHL. *Blood* 2018;132(8):804-14.
- Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, Bansal A, Purdum AG, Navale L, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. [Erratum appears in *J Med Econ* 2018;21(12):1255]. *J Med Econ* 2018;21(12):1238-45.
- Sano D, Nastoupil LJ, Fowler NH, Fayad L, Hagemester FB, Lee HJ, et al. Safety of axicabtagene ciloleucel CD19 CAR T-cell therapy in elderly patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132(Suppl 1):96 [abstract].
- Saudemont A, Jaspers L, Clay T. Current status of gene engineering cell therapeutics. *Front Immunol* 2018;9:153.
- Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009;114(17):3533-7.
- Savoldo B, Ramos CA, Liu E, Mims MP, Keating MJ, Carrum G, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest* 2011;121(5):1822-6.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Borchmann P, Jaeger U, Waller EK, et al. Long-term follow-up of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Updated analysis of Juliet study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019a;25(3 Suppl):S20-1.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019b;380(1):45-56.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Primary analysis of JULIET: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2017a;130(Suppl 1):577 [abstract].

- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017b;377(26):2545-54.
- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto, ON : SCC; 2017. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf?la=fr-CA>.
- Spiegel JY, Sahaf B, Hossain N, Frank MJ, Claire G, Abramian M, et al. Elevated axicabtagene ciloleucel (CAR-19) expansion by immunophenotyping is associated with toxicity in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132(Suppl 1):576 [abstract].
- Sullivan PW et Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making* 2006;26(4):410-20.
- Sun S, Hao H, Yang G, Zhang Y, Fu Y. Immunotherapy with CAR-modified T cells: Toxicities and overcoming strategies. *J Immunol Res* 2018;2018:2386187.
- Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: A decision analysis. *Cancer* 2003;97(3):592-600.
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v116-25.
- Tolley Health Economics. ZUMA-1 versus SCHOLAR-1 analysis for supporting European HTA. Buxton, Royaume-Uni : Tolley Health Economics; 2018.
- Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016;8(355):355ra116.
- Vaidya R et Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol* 2014;25(11):2124-33.
- Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(2):216.
- Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(1):51-7.
- Wang Z et Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomark Res* 2018;6:4.
- Whittington MD, Ollendorf DA, Campbell JD. Accounting for all costs in the total cost of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1784-5.
- Yip A et Webster RM. The market for chimeric antigen receptor T cell therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(3):161-2.

Zheng PP, Kros JM, Li J. Approved CAR T cell therapies: Ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discov Today* 2018;23(6):1175-82.

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

