

AVIS AU MINISTRE
DE
L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN MAI 2024

Date de transmission au ministre de la Santé :
6 mai 2024

© Gouvernement du Québec, 2024

TABLE DES MATIÈRES

BEQVEZ ^{MC}	4
<i>HÉMOPHILIE B MODÉRÉMENT SÉVÈRE À SÉVÈRE</i>	4
BIJUVA ^{MC}	16
<i>SYMPTÔMES VASOMOTEURS ATTRIBUABLES À LA MÉNOPAUSE</i>	16
KYMRIAH ^{MC}	29
<i>LYMPHOME À GRANDES CELLULES B</i>	29
LIBTAYO ^{MC}	61
<i>CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES</i>	61
KEYTRUDA ^{MC} (PEMBROLIZUMAB)	81
OPDIVO ^{MC} (NIVOLUMAB)	83
YERVOY ^{MC} (IPILIMUMAB)	83
LIBTAYO ^{MC} (CÉMIPLIMAB)	84
REMSIMA ^{MC} SC	87
<i>MALADIE DE CROHN ET COLITE ULCÉREUSE</i>	87
TECVAYLI ^{MC}	99
<i>MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE</i>	99
YESCARTA ^{MC}	124
<i>LYMPHOME À GRANDES CELLULES B</i>	124

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmises au ministre le 6 mai 2024

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, professeur de médecine de famille et de médecine, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

M. Jean-Denis Constantin, administrateur de sociétés

M^{me} Cynthia De Champlain, professeure agrégée et directrice adjointe au module sciences de la gestion, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT)

D^{re} Michèle de Guise, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

M. Nicolas Fernandez, professeur agrégé, Faculté de médecine, Université de Montréal. Membre patient / usager

M. Régis Hakin, coordonnateur, bureau exécutif du réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux (RUISSS) de l'Université de Montréal

M^{me} Lucille Juneau, infirmière, gestionnaire, consultante dans le réseau de la santé et des services sociaux et dans les réseaux universitaires intégrés de santé et de services sociaux

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

D^{re} Maryse Turcotte, médecin de famille, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Absente

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

Président par intérim

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Vice-présidente par intérim

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, médecin conseil CNESST

Membres

D^{re} Danuta Balicki, hémato-oncologue

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne, CISSS de la Montérégie Centre. Professeur adjoint de clinique, Université de Sherbrooke

M^{me} France Dumont, directrice générale et secrétaire de l'ordre des technologues en imagerie médicale, en radio-oncologie et en électrophysiologie médicale du Québec

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, CISSS Gaspésie, Hôpital de Sainte-Anne-des-Monts

M^{me} Maude Laberge, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

M^{me} Miruna Minea-Burga, économiste

M. Claude Pérusse, physicien, conseiller à la Direction des services techniques, CISSS de la Montérégie-Centre

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

Membre citoyen

M^{me} Mélanie Gagnon

Spécialités des autres cliniciens consultés : gastroentérologie, hématologie, médecine de famille, obstétrique et gynécologie, oncologie médicale, pharmacie et pneumologie.

Les recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

BEQVEZ^{MC}

Hémophilie B modérément sévère à sévère

Avis transmis au ministre en mai 2024

Marque de commerce : Beqvez^{MC}

Dénomination commune : Fidanacogène élaparvovec

Fabricant : Pfizer

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 1×10^{13} vecteurs génomiques/ml

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Beqvez^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'hémophilie B modérément sévère à sévère, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, l'INESSS a mis en place un comité consultatif constitué d'hématologues et d'hémato-oncologues. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fidanacogène élaparvovec est un vecteur de thérapie génique destiné à fournir une copie fonctionnelle du gène du facteur 9 (F9) aux cellules efficacement transduites. Il est injecté par voie intraveineuse et délivré aux cellules par l'intermédiaire de la capsid du vecteur viral adénoassocié (AAV) de sérotype Rh74

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

(AAVRh74var). Le gène *F9* présent dans le fidanacogène élaparvovec ne s'intègre pas dans les chromosomes du patient. Il est plutôt conçu pour résider sous la forme d'un épisode d'ADN dans les cellules transduites, soit les hépatocytes, site de production naturel du facteur IX (FIX). L'expression du transgène est sous le contrôle d'un promoteur spécifique au foie, ce qui se traduit par une production spécifique et continue du FIX. La copie fonctionnelle introduite par le fidanacogène élaparvovec est un variant à haute activité du gène du *F9*, soit le FIX-R338L, aussi connu comme le variant Padua (Simioni 2009). Le fidanacogène élaparvovec est indiqué « pour le traitement des adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) modérément sévère ou sévère présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps neutralisants dirigés contre un variant AAV de sérotype rh74 », et 1 seule dose, calculée en fonction du poids corporel, est administrée par perfusion intraveineuse (I.V.).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Beqvez^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Il est à noter que l'étranacogène dézaparvovec (Hemgenix^{MC}), autre thérapie génique indiquée pour le traitement de l'hémophilie B, est présentement évalué pour une indication similaire.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'hémophilie de type B, aussi appelée maladie de Christmas, est une maladie génétique récessive liée au chromosome X, qui touche principalement les hommes et est caractérisée par un déficit congénital en facteur IX (FIX). Avec une prévalence canadienne estimée à 4,3 cas sur 100 000 naissances de sexe masculin, dont 1,3/100 000 sont des cas sévères (Iorio 2019), l'hémophilie de type B est considérée comme une maladie rare. Les cliniciens rencontrés estiment à 41 le nombre d'adultes atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère au Québec. La maladie se manifeste par un allongement du temps de coagulation provoquant des saignements excessifs à la suite de traumatismes mineurs. Dans les cas sévères, le déficit en FIX peut mener à des hémorragies spontanées qui peuvent mettre la vie des patients en danger. Les saignements le plus fréquemment observés se retrouvent au niveau des tissus mous et des articulations (hémarthroses). Les saignements répétés aux articulations peuvent entraîner une détérioration de celles-ci et conduire à long terme à des douleurs chroniques et à des handicaps. Les saignements intracrâniens, gastro-intestinaux, au cou ou à la gorge peuvent mettre la vie des individus en danger (Srivastava 2020). La sévérité des symptômes corrèle généralement avec l'activité plasmatique basale de FIX. Un phénotype sévère, modéré ou léger est généralement observé chez les patients présentant un taux basal de FIX < 1 %, entre 1 et 5 % ou > 5 %, respectivement (Srivastava 2020).

La sévérité de la maladie oriente la prise en charge des patients. Les patients présentant une forme légère ou modérée de la maladie reçoivent généralement des injections I.V. de FIX de remplacement sur demande, à la suite d'un saignement ou pour prévenir les saignements lors d'activités plus à risque. Pour les patients qui présentent un phénotype plus sévère, la prophylaxie à long terme par FIX de remplacement est préférée et instaurée dans la petite enfance. Chez les adultes, ce traitement prophylactique comprend des injections I.V. répétées de FIX 1 à 3 fois par semaine. Pour bénéficier des traitements par FIX de remplacement, les hémophiles doivent obligatoirement être inscrits dans 1 des 4 centres d'hémophilie du Québec. Présentement, seuls les FIX recombinants (FIXr) Rixubis^{MC} (à demi-vie standard) et Alprolix^{MC} (à demi-vie prolongée) sont distribués par Héma-Québec. En raison de son coût unitaire élevé, l'accès à Alprolix^{MC} en prophylaxie à long terme est présentement réservé à une certaine

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

clientèle, dont les enfants de 12 ans et moins (Héma-Québec). Le développement d'anticorps contre le FIX, appelés inhibiteurs, est une complication grave associée aux thérapies à base de FIX exogène. Cette complication est observée dès les 1^{res} expositions au FIX de remplacement et se manifeste chez environ 5 % des patients (Srivastava 2020). L'utilisation d'agents de contournement comme le facteur VIIIa recombinant est privilégiée pour ces patients.

Besoin de santé

Les FIXr sont efficaces pour prévenir la majorité des épisodes hémorragique et adéquatement traiter les saignements. Malgré une bonne prise en charge des patients atteints d'hémophilie B au Québec, certaines lacunes liées aux traitements actuels demeurent. Outre le souhait d'un traitement curatif permanent, le développement de traitements offrant une meilleure protection contre les arthropathies hémophiliques, les douleurs chroniques et le développement d'inhibiteurs représente un besoin non comblé. Malgré la disponibilité de FIX de remplacement à demi-vie prolongée, dont l'administration est moins fréquente, il existe toujours un besoin de traitements dont l'administration serait moins contraignante. L'atténuation des contraintes liées aux injections intraveineuses répétées et une meilleure protection hémostatique restent des besoins qui ne sont que partiellement comblés par les options actuelles.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études non publiées BeneGene-1 et 2 ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié certaines données de l'étude de phase I/IIa C0371005 (George 2017) et de sa prolongation C0371003.

Études BeneGene 1 et 2

Devis, but, population et traitement :

Les études BeneGene 1 et 2 constituent les 2 volets d'un essai de phase III multicentrique, simple bras (comparaison intra-patient) et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du fidanacogène élaparvovec à celles du FIX administré en prophylaxie. Il a été réalisé sur 45 patients ayant eu un diagnostic d'hémophilie B modérément sévère à sévère ($\text{FIX} \leq 2\%$). Pour être admis, les patients devaient être des hommes âgés de 18 ans et plus, avoir eu au moins 50 jours d'exposition au FIX, n'avoir aucun historique d'inhibiteur, avoir un titre d'anticorps neutralisants contre l'AAVRh74var $< 1:1$ et ne pas avoir de maladie du foie ou des voies biliaires. La comparaison intra-patient comprenait une période de suivi prospectif d'au moins 6 mois sous prophylaxie par FIX (étude BeneGene-1), laquelle était interrompue au moment de l'infusion du fidanacogène élaparvovec, ainsi qu'un suivi d'au moins 15 mois postinfusion (étude BeneGene-2). Une dose unique du fidanacogène élaparvovec était administrée à raison de 5×10^{11} vecteurs génomiques par kilogramme. Notons que l'analyse finale sera réalisée après un suivi de 6 ans.

Paramètres d'évaluation et plan statistique :

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de saignements annualisé pour l'ensemble des épisodes hémorragiques ($\text{TSA}_{\text{totaux}}$). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (α), le $\text{TSA}_{\text{totaux}}$ et les paramètres secondaires clés ont été testés dans l'ordre hiérarchique suivant :

- $\text{TSA}_{\text{totaux}}$,
- le TSA pour les saignements traités ($\text{TSA}_{\text{traités}}$),
- le taux d'infusion annuel (TIA) de FIX,
- l'activité sérique du FIX,

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

- la consommation annuelle de FIX,
- l'échelle santé physique du questionnaire Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL),
- l'échelle Lower Extremity Activities (LEA) du questionnaire Hemophilia Activities List (HAL),
- TSA_{total} par sous-type
- l'Hemophilia Joint Health Score (HJHS).

L'analyse des résultats, obtenus dans la population ayant reçu 1 dose de fidanacogène élaparvovec, a été réalisée après qu'au moins 40 participants avaient terminé un suivi de 15 mois.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude BeneGene-2 (clinicaltrials.gov, EAHAD 2023, Pfizer 2023, Pfizer 2022)

Paramètre d'évaluation ^{a,b}	Prophylaxie par FIX ^c (n = 45)	Postinfusion ^d (n = 45)	Différence (IC95 %) valeur p
TSA _{total} ^e (IC95 %)	4,43 (1,81 à 7,05)	1,30 (0,59 à 2,02)	-3,13 (-5,44 à -0,81) ^f ; p = 0,008 ^g
TSA _{traités} ^e (IC95 %)	3,35 (1,71 à 4,98)	0,73 (0,25 à 1,21)	-2,62 (-4,27 à -0,96) ^f ; p = 0,002 ^g
TIA moyen de FIX (ET)	58,8 (29,06)	4,5 (10,03)	-54,37 (-63,64 à -45,10); p < 0,001 ^h
Activité du FIX ⁱ , % (ET)	s. o.	n = 34; 13,1 (12,79)	s. o.; p < 0,001 ^j
Actin-FSL		n = 35; 27,5 (25,74)	s. o.; p < 0,001 ^j
Synthasil		n = 35; 15,8 (17,00)	s. o.; p < 0,001 ^j
Chromogenic assay			
Consommation annuelle de FIX, UI/kg/an (ET)	3 170,74 (1 634,75)	235,04 (538,98)	-2 935,70 (-3 403,10 à -2 468,30) ^h ; p < 0,001
Haem-A-QoL, domaine santé physique ^k (ET)	31,00 (■)	■ (■) ^l	-7,70 (■); p = 0,0052 ^h
HAL, domaine LEA ^m (ET)	67,06 (■)	■ (■) ^l	7,59 (■); p = 0,0237 ^h
TSA _{total} par type ^e (IC95 %)			
Spontané	3,24 (0,92 à 5,56)	0,69 (0,19 à 1,20)	-2,55 (-4,67 à -0,42); p = 0,019 ^f
Traumatique	1,16 (0,34 à 1,98)	0,59 (0,26 à 0,92)	-0,57 (-1,35 à 0,21); p = 0,153
Non traité	1,07 (-0,32 à 2,47)	0,57 (0,14 à 1,00)	-0,51 (-1,63 à 0,61); p = 0,374
Articulation	■ (■)	■ (■)	■ (■); p = ■
Tissu mou/autres	■ (■)	■ (■)	■ (■); p = ■
Articulation cible	■ (■)	■ (■)	■ (■); p = ■
HJHS, moyenne (IC95 %)	n = 44 17,8 (13,1 à 22,5)	n = ■ ■ (■)	n = ■ -2,6 (-4,7 à -0,6); p = 0,0117 ^h

AS : Analyse de supériorité; ET : Écart-type; FIX : Facteur IX; Haem-A-QoL : Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HAL : Hemophilia Activities List; HJHS : Hemophilia Joint Health Score; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; LEA : Lower Extremity Activities; NI : Analyse de non-infériorité; s. o. : Sans objet; TIA : Taux d'infusion annuel; TSA : Taux de saignements annualisé; UI : Unité internationale.

- Résultats obtenus à la date butoir de collecte de donnée pour l'analyse principale le 16 novembre 2022. L'analyse principale était prévue lorsque 40 participants avaient effectué 15 mois de suivi après l'infusion de fidanacogène élaparvovec. Les résultats rapportés concernent la population ayant reçu 1 dose de fidanacogène élaparvovec.
- Le paramètre principal et les paramètres secondaires ont été évalués dans l'ordre hiérarchique suivant : TSA_{total} (NI), TSA_{traités} (NI), TIA (AS), activité du FIX (AS), consommation de FIX (AS), TSA_{traités} (AS), TSA_{total} (AS), Haem-A-QoL santé physique (AS), HAL LEA (AS), TSA_{total} par sous-type (NI) et HJHS (AS).
- La période de prophylaxie par FIX de remplacement comprend un suivi prospectif d'au moins 6 mois débutant à l'enrôlement dans l'étude BeneGene-1 jusqu'à l'infusion du fidanacogène élaparvovec.
- Évaluation entre la semaine 12 et le mois 15 postinfusion du fidanacogène élaparvovec.

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

- e Valeur moyenne du TSA obtenue à partir d'un modèle linéaire généralisé à mesures répétées avec distribution binomiale négative et fonction de lien d'identité. Les saignements associés à une période chirurgicale (périopératoire ou durant la période de réhabilitation) étaient exclus (Pfizer 2023).
- f La non-infériorité du fidanacogène élaparvovec est démontrée, car la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure à 3,0 (analyse unilatérale; Pfizer 2023).
- g La supériorité du fidanacogène élaparvovec est démontrée (analyse bilatérale).
- h La supériorité du fidanacogène élaparvovec est démontrée (analyse bilatérale pairée).
- i L'activité du FIX plasmatique a été évaluée à l'aide de 3 analyses différentes. Moyenne géométrique évaluée 15 mois après l'infusion du fidanacogène élaparvovec. Une activité de 1 % correspond à 0,01 UI/ml.
- j Les résultats satisfont au critère de supériorité par rapport à un seuil fixe de 5 % [REDACTED].
- k Score moyen au Haem-A-QoL, questionnaire utilisé pour évaluer les effets de l'hémophilie et de ses traitements sur les patients adultes et leur famille. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie. Une réduction de 10 points au domaine de santé physique peut être considérée comme cliniquement significative (Wyrwich 2015, von Mackensen 2017).
- l Analyse à la semaine 52 postinfusion.
- m Score moyen au HAL, questionnaire utilisé pour évaluer le niveau d'activité et de participation de personnes atteintes d'hémophilie. Une augmentation des unités indique un meilleur niveau d'activité (van Genderen 2006).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable (phase III, comparaison intra-patient).
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs et le recensement des saignements et des traitements était réalisé par les patients. Ces éléments représentent des biais importants et pourraient influencer les paramètres subjectifs tels que la décision de rapporter ou de traiter un saignement, l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. L'ampleur de ce biais est atténuée, puisque la méthode de collecte de donnée était la même pour les périodes préinfusion et postinfusion. D'un point de vue éthique, il serait difficile aux adultes atteints d'hémophilie B de consentir à la conduite d'une étude longitudinale comparative à l'aveugle contre la prophylaxie par FIX, qui évaluerait l'efficacité du fidanacogène élaparvovec à prévenir les saignements, puisque des injections I.V. hebdomadaires de placebo seraient requises.
- La taille d'échantillon prévue était d'au moins 40 participants, ce qui est acceptable considérant la prévalence de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal (TSA_{total}) est jugé adéquat dans le contexte de prévention des saignements en hémophilie B.
- Les durées de suivi d'au moins 6 mois pour la période sous prophylaxie par FIX et de 15 mois postinfusion sont courtes considérant l'annualisation des fréquences de saignements et la durée prévue de l'efficacité de la thérapie génique. Le suivi médian à la date butoir, de plus de 1 an pour la période sous prophylaxie par FIX, atténue toutefois cette limite. L'inclusion dans les analyses de 4 patients (8,9 %) avec un suivi de moins de 15 mois à la date butoir représente une limite qui avantage le fidanacogène élaparvovec.
- L'absence de collecte de données d'innocuité pour la période de prophylaxie par FIX représente une limite.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient des hommes adultes âgés en moyenne de 33,2 ans, tous étaient préalablement traités par une prophylaxie par FIX, dont [REDACTED] par FIX à demi-vie prolongée, et 13 d'entre eux (28,9 %) avaient au moins 1 articulation cible à leur entrée dans l'étude BeneGene-1 (Frenzel 2023, Pfizer 2023).

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats. Les patients ayant un titre d'anticorps neutralisants $\geq 1:1$ ont été exclus de l'essai, ce qui a entraîné l'exclusion de 61,1 % de la cohorte à l'enrôlement dans BeneGene-1 (Pfizer 2023).
- Le choix du comparateur, la prophylaxie à long terme par FIX de remplacement, est jugé adéquat. [REDACTED] des participants de l'étude pivot étaient [REDACTED], ce qui n'est pas le cas présentement au Québec. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité des différentes formulations de FIXr sont jugées comparables par les cliniciens; seules les fréquences d'administration sont différentes.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec. Les TSA et la consommation de FIXr rapportés dans l'étude BeneGene-1 apparaissent comparables à ceux d'une cohorte d'adultes québécois atteints d'hémophilie B (Dubé 2021).

Paramètre principal – fréquence annualisée des saignements totaux

Dans les études BeneGene, après un suivi postinfusion de 15 mois pour 91,1 % de la cohorte, les résultats de l'analyse du TSA_{totaux} démontrent que le fidanacogène élaparvovec réduit de 71 % la fréquence de tous les saignements comparativement à la prophylaxie par FIX (EAHAD 2023). Ce résultat répond aux critères de non-infériorité et de supériorité.

Paramètres secondaires – autres saignements, consommation de FIX et qualité de vie

Une réduction statistiquement significative de 78 % a été observée en ce qui concerne le nombre de saignements traités dans les études BeneGene. De plus, le taux d'infusion annuel (TIA) et la consommation annuelle de FIX ont également été réduits de 92 % et [REDACTED] %, respectivement. L'activité moyenne du FIX entre la semaine 12 et le mois 15 était statistiquement plus élevée que le seuil de 5 % associé à une hémophilie légère (Pfizer 2022). Parmi les participants évalués, 64,4 % n'ont rapporté aucun saignement postinfusion, contre 28,9 % durant la période sous prophylaxie par FIX (Pfizer 2023). Les scores aux domaines santé physique et LEA des questionnaires Haem-A-QoL et HAL, respectivement, démontrent des améliorations statistiquement significatives de la qualité de vie 52 semaines après l'infusion de fidanacogène élaparvovec, comparativement à la période sous prophylaxie par FIX. Les saignements spontanés, [REDACTED] répondent tous au critère de non-infériorité comparativement à la prophylaxie par FIX. De plus, la santé articulaire (HJHS) s'est améliorée de façon statistiquement significative à la semaine 52 postinfusion (clinicaltrials.gov).

Analyses exploratoires – articulations cibles

[REDACTED] des 13 participants ([REDACTED] %) des études ayant rapporté au moins 1 articulation cible à leur entrée dans l'étude BeneGene-1 ont eu une résolution d'au moins 1 de celles-ci durant l'étude BeneGene-2. L'utilisation de corticostéroïdes était associée à une activité plasmatique de FIX plus faible, mais ne semblait pas affecter [REDACTED] (Pfizer 2023).

Analyses exploratoires – durabilité

Des analyses effectuées dans le cadre des études BeneGene visaient à évaluer la durabilité des principaux résultats d'efficacité du mois 15 à l'an 2 et de l'an 2 à l'an 3 chez les patients dont la durée de suivi était suffisante (21 patients sur 45). Le TSA_{traités} moyen évalué entre la semaine 12 et le mois 15 postinfusion semble se maintenir entre les mois 15 et 24 ainsi qu'entre les années 2 et 3 dans ce sous-groupe de patients.

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

Analyses exploratoires – reprise de la prophylaxie par FIX

À la date butoir de l'étude BeneGene, 6 participants (13,3 %) sont retournés à la prophylaxie par FIX, 5 en raison d'un taux trop faible de FIX et 1 en raison de la fréquence élevée des saignements (EAHAD 2023). Ce retour s'est fait avant le mois 15 pour 5 d'entre eux et entre les mois 15 et 24 pour 1 participant (Frenzel 2023, Pfizer 2023). À l'heure actuelle, aucun facteur prédictif de l'efficacité ou de l'échec du fidanacogène élaparvovec n'a été identifié (Frenzel 2023).

Étude de phase I/IIa C0371005/1003

Cette étude visait à évaluer la sécurité globale à court et à long terme (an 2 à an 6), la durabilité de l'expression du transgène et l'effet sur les résultats cliniques du transfert de gène médié par le fidanacogène. Il s'agit d'une étude de phase I/IIa, ouverte, à simple bras et multicentrique. Des données pour 8 des 15 patients de l'étude sont disponibles avec un suivi de 6 ans. Aucun de ceux-ci n'est retourné à la prophylaxie par FIX durant le suivi (Pfizer 2023).

Innocuité

Les données d'innocuité ont été compilées à partir des études BeneGene, ainsi que l'étude de phase I/IIa. Au moins 1 événement indésirable a été rapporté par 84,4 % des participants des études BeneGene; de ceux-ci étaient légers et modérés (EAHAD 2023). Les plus fréquents étaient l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (26,7 %), l'arthralgie (17,8 %) et la nasopharyngite (17,8 %). Sept participants (15,6 %) ont rapporté 14 effets indésirables sérieux, dont 1 cas d'hémorragie d'un ulcère duodénal et 1 cas d'hémorragie gastro-intestinale haute (clinicaltrials.gov). Au total, 28 participants (62,2 %) ont reçu des corticostéroïdes pour le traitement d'une hépatite. La durée moyenne de la corticothérapie était de 113 jours et (Pfizer 2023). Les effets indésirables possiblement associés à l'utilisation de corticostéroïdes le plus fréquemment rapportés étaient . Aucun cas de thrombose ni de tumeur maligne n'a été rapporté durant le suivi (EAHAD 2023). Somme toute, la toxicité du fidanacogène élaparvovec semble acceptable. À noter qu'aucune donnée d'innocuité n'a été collectée pour la période sous prophylaxie par FIX.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du fidanacogène élaparvovec, l'INESSS a reçu une communication de la Société canadienne de l'hémophilie (SCH). Les détails concernant la méthodologie utilisée pour l'analyse des données expérientielles se trouvent sur [le site de l'INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

Les besoins de santé observés

Le fardeau déjà important de l'hémophilie de type B est exacerbé par le fait que l'efficacité des traitements est perçue comme étant limitée et par des défis relatifs à l'observance thérapeutique. La prophylaxie par FIX traite les principaux symptômes rapportés par les participants consultés par l'association, tels que les lésions articulaires, les hémarthroses à répétition, les saignements à la suite de traumatismes mineurs et, dans les cas sévères, les hémorragies spontanées. Les contraintes relatives à la gestion de la maladie, qui impliquent de nombreuses injections intraveineuses et des prises de sang, peuvent entraîner de la douleur et de l'anxiété chez les patients (p. ex. : actes médicaux difficiles, traumatismes physiques et psychologiques). Les symptômes et les traitements actuels affectent

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

négalement le bien-être physique et psychologique des patients et de leur proche aidant (p. ex. : douleur chronique, douleur lors des injections, dommages veineux, perte de mobilité, anxiété, absentéisme, invalidité, endurance physique, limitation des activités sportives). Il existe donc un besoin de santé concernant un traitement qui puisse réduire les principaux symptômes rapportés et modifier l'évolution de la maladie afin de prévenir les conséquences à court et à long terme de la maladie et des traitements actuels.

La qualité de vie

Les patients consultés par l'association ont rapporté que les saignements et les lésions articulaires causent de la douleur (aigüe et chronique), de la raideur, de la déformation articulaire et une diminution de la force musculaire, autant d'effets qui affectent leur mobilité et leur endurance dans la réalisation des activités de la vie quotidienne (AVQ) et de la vie domestique (AVD). Dans ce contexte, la prévention des traumatismes et la gestion de la douleur sont des enjeux pour les patients et leurs personnes proches aidantes. L'adaptation du mode de vie par la restriction des déplacements et des activités pouvant comporter un faible risque de blessures est privilégiée. Or, cette restriction d'activités socioculturelles affecte la santé mentale et limite les interactions sociales (p. ex. : faire de nouvelles rencontres, sentiment d'appartenance). Dans certains cas, la présence des proches aidants est indispensable au maintien de la qualité de vie dans l'accomplissement des AVQ et AVD (p. ex., gestion de la douleur, tâches domestiques, déplacement pour le suivi médical, prise en charge en urgence lors de traumatismes, accès aux traitements et aux centres de traitement). De plus, les personnes atteintes d'hémophilie B ont fait part de leur crainte des risques d'invalidité et de devenir une charge pour leurs proches.

Les attentes relatives au fidanacogène élaparvovec

Les attentes envers un nouveau traitement se situent dans l'amélioration du fardeau de l'administration de la prophylaxie et leur efficacité dans la gestion des symptômes, ce qui pourrait favoriser le bien-être physique et psychologique des patients et de leurs proches aidants. Néanmoins, les craintes concernant la thérapie génique (p. ex., corticostéroïdes, effets indésirables et durée de l'efficacité) doivent être considérées et un processus rigoureux de prise de décision partagée et éclairée doit être proposé aux personnes hémophiles et leur famille qui souhaitent se tourner vers ce type de traitement.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de l'Association canadienne des infirmières en hémophilie. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens soulignent que la prophylaxie par FIX de remplacement est le traitement privilégié dans les formes plus sévères d'hémophilie B pour la prévention des saignements et des morbidités associés à ceux-ci. Ils précisent que la prise en charge des patients est adaptée à chacun d'entre eux, principalement en fonction de la fréquence des saignements et non uniquement de l'activité résiduelle de FIX. Des formes recombinantes des FIX à demi-vie standard et à demi-vie prolongée, considérées comme interchangeables par les cliniciens consultés, sont offertes par Héma-Québec. Les FIX à demi-vie prolongée sont offerts aux patients de 12 ans et moins depuis environ 2 ans. Bien que jugées efficaces, les thérapies à base de FIX exogènes ne modifient pas les causes sous-jacentes de la maladie et imposent aux patients un fardeau important affectant leur qualité de vie et celle de leur famille. De plus, la prophylaxie par FIX ne permet pas de maintenir une activité sérique de FIX constante qui procurerait aux patients une protection

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

hémostatique optimale. Certains des cliniciens rencontrés notent que quelques agents thérapeutiques en développement pourraient combler certains des besoins de santé des hémophiles, notamment en réduisant le fardeau lié à l'administration du traitement.

Les cliniciens considèrent que les réductions de la fréquence de saignements et des infusions de FIX ainsi que l'amélioration de la santé articulaire, observées après le traitement au fidanacogène élaparvovec dans l'étude BeneGene-2, sont d'une ampleur importante et jugées cliniquement significatives. Le retour à la prophylaxie par FIX, observé chez environ 1/8 des patients, représente un enjeu important associé à l'efficacité du traitement. Bien que le retour à la prophylaxie par FIX puisse être considéré comme un échec de la thérapie génique, certains de ces patients pourraient passer à un phénotype moins sévère. Dans l'ensemble, ils considèrent que la période de suivi de 15 mois postinfusion est courte et que des incertitudes demeurent quant au risque de retour hâtif à la prophylaxie par FIX et à la durée de la protection hémostatique.

Les cliniciens jugent acceptable le profil d'innocuité du fidanacogène élaparvovec. La corticothérapie intensive prescrite en cas d'hépatite représente la source de toxicité principale associée à la prise en charge des patients traités avec le fidanacogène élaparvovec. Afin de pallier certaines conséquences de la corticothérapie sur la santé osseuse et gastro-intestinale et sur le risque d'infection, les cliniciens estiment qu'une médication additionnelle devrait être prescrite pour prévenir certaines de ses conséquences. Les 2 cas d'hémorragie intestinale, rapportés chez 2 participants sans protection gastrique, ne remettent pas en question l'innocuité du fidanacogène élaparvovec, mais devraient être considérés dans la prise de décision avant le début de la thérapie. Les cliniciens se sont dits rassurés par l'absence de tumeur maligne durant l'étude BeneGene-2. Ils soulignent toutefois que les thérapies à base d'adénovirus sont associées à un risque théorique de cancer et que le suivi de l'étude BeneGene-2 est trop court pour statuer sur ce risque. Comme la thérapie génique ne peut être interrompue, les cliniciens soulignent que les patients sont exposés à des effets indésirables, potentiellement à vie, qu'ils répondent ou non au traitement. Certains cliniciens notent qu'il existe une incertitude quant aux anticorps endogènes susceptibles d'interagir par réaction croisée avec les capsides des vecteurs AAV utilisés dans d'autres thérapies géniques, et d'affecter leur efficacité.

Les cliniciens notent que les améliorations de la qualité de vie rapportées dans l'étude BeneGene-2 sont cohérentes avec les réductions de fréquences de saignement et d'infusions de FIX observés dans l'étude. De plus, ces améliorations ont été observées en dépit de la corticothérapie intensive administrée à la majorité des patients. Certains cliniciens précisent que la réduction des saignements et des infusions de FIX rendrait la vie des patients plus prévisible et pourrait atténuer les conséquences de l'hémophilie sur les activités personnelles et professionnelles.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- L'hémophilie B est une maladie génétique grave qui touche environ 4,3 naissances de sexe masculin sur 100 000. Elle se manifeste par des troubles de coagulation. La maladie peut être catégorisée en formes légères, modérées et sévères selon l'activité basale du FIX et la fréquence des saignements.

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

- Le standard de soins pour les formes plus sévères est la prophylaxie à long terme par FIX de remplacement, thérapie qui permet de limiter les saignements.
- Les FIXr sont administrés par voie I.V. Ceux à demi-vie standard sont administrés de 1 à 3 fois par semaine. Ceux à demi-vie prolongé, dont la disponibilité est restreinte au Québec, s'administrent généralement 1 fois par semaine. Des doses additionnelles de FIX sont requises pour traiter les saignements plus importants.
- Les infusions I.V. répétées de FIX imposent un fardeau important aux patients et à leurs proches, sur le plan personnel autant que professionnel.
- La prophylaxie par FIX est efficace pour prévenir la majorité des saignements, mais les taux de FIX sanguins obtenus ne permettent pas d'empêcher toutes les complications associées à l'hémophilie B.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité reposent majoritairement sur les études BeneGene-1 et 2, dont le devis est de qualité acceptable. Des biais en lien avec l'absence de mise à l'aveugle, la durée des suivis prospectifs, l'évaluation de certains paramètres et l'absence de collecte de données d'innocuité dans l'étude BeneGene-1 ont été repérés.
- Comparativement à la prophylaxie par FIX, l'infusion de fidanacogène élaparvovec réduit de façon statistiquement et cliniquement significative la fréquence des saignements totaux et des saignements traités, diminue l'utilisation de FIXr et améliore la santé articulaire après un suivi d'au plus 15 mois.
- Les données de qualité de vie démontrent une amélioration de la santé physique perçue par les participants 1 an après l'infusion du fidanacogène élaparvovec.
- Six participants (13,3 %) ont recommencé la prophylaxie par FIX avant la marque des 24 mois postinfusion. Aucun facteur prédictif de la reprise de la prophylaxie n'a été identifié par les auteurs.
- La durée du maintien de l'efficacité du fidanacogène élaparvovec demeure indéterminée. Les suivis exploratoires à plus long terme suggèrent un maintien des TSA_{totaux} et des TIA de FIX de [REDACTED] postinfusion.
- L'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement de l'hépatite est associée à plusieurs effets indésirables jugés acceptables. Des thérapies complémentaires seraient utiles pour les prévenir, selon les cliniciens.
- Les cliniciens soulignent que les thérapies à base d'adénovirus sont associées à un risque théorique de cancer et que le suivi de l'étude BeneGene-2 est trop court pour statuer sur ce risque. Ils précisent également que la thérapie génique ne peut pas être interrompue et que les patients sont exposés à des effets indésirables, potentiellement à vie, qu'ils répondent ou non au traitement.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du médicament fidanacogène élaparvovec n'est pas reconnue pour le traitement des adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) modérément sévère ou sévère présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps neutralisants dirigés contre un variant AAV de sérotype rh74.

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

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont sensibles aux besoins de santé des patients atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère. Ils sont conscients que cette maladie chronique leur impose un fardeau important sur les plans personnel et professionnel, notamment en raison des saignements et de leurs conséquences, ainsi que des exigences liées aux traitements.
- Cependant, même si la prophylaxie à long terme par FIX ne permet pas d'empêcher toutes les complications associées à l'hémophilie B, ce traitement est sécuritaire et efficace pour prévenir la majorité des saignements; les membres concluent donc que le besoin de santé est partiellement comblé par les thérapies actuelles.
- Bien que les membres reconnaissent que comparativement à la prophylaxie par FIX, le fidanacogène élaparavec diminue les saignements, réduit les infusions de FIX et améliore la santé articulaire de façon statistiquement et cliniquement significative, ils ont été préoccupés par :
 - la courte durée du suivi, alors que la proposition de valeur repose en partie sur le caractère durable ou à long terme de l'effet de cette thérapie;
 - la reprise hâtive de la prophylaxie par FIX par 13,3 % des patients de l'étude;
 - le fait que l'usage précoce de cette thérapie génique novatrice pourrait empêcher certains patients d'avoir recours plus tard à une thérapie dont les effets ont été démontrés sur une plus longue période;
 - le recours chez plus de la moitié des patients à une thérapie intensive de corticostéroïdes, lesquels sont associés à plusieurs événements indésirables;
 - l'innocuité incertaine à long terme, notamment le risque théorique de cancer associé aux thérapies géniques.
- Les membres estiment qu'il n'est pas possible, à l'heure actuelle, d'obtenir les données qui répondent à toutes les incertitudes associées à ces nouveaux types de thérapie, les données disponibles concernant le fidanacogène élaparavec étant trop immatures pour réduire ces incertitudes à un niveau acceptable.
- En conclusion, malgré son efficacité à court terme jugée intéressante, les membres ne sont actuellement pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du fidanacogène élaparavec en raison de l'immaturité des données, laquelle soulève des incertitudes importantes quant au maintien de l'efficacité et à l'innocuité à long terme. Les membres jugent que l'ampleur du besoin de santé actuel ne justifie pas ces incertitudes.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dubé E, Merlen C, Bonnefoy A, et coll.** A prospective surveillance study in haemophilia B patients following a population switch to recombinant factor IX (nonacog gamma). *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):e530-e533.
- **Clinicaltrials.gov.** A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Factor IX Gene Therapy With PF-06838435 in Adult Males With Moderately Severe to Severe Hemophilia B (BENEGENE-2). NCT03861273. Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03861273?term=NCT03861273&rank=1>.
- **European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD).** Thinking Differently in Haemophilia: Gene therapy at EAHAD 2023. 11 mai 2023. Disponible au : <https://www.yumpu.com/en/document/view/67998711/eahad-2023-congress-review>.
- **Frenzel L, Kavakli K, Klamroth R, et coll.** 2257 Characterizing a Cohort of Patients with Hemophilia B Treated with Fidanacogene Elaparavec from the Phase 3 Benegene-2 Study Who Returned to Factor IX Prophylaxis. American Society of Hematology, Oral and Poster Abstracts, Session: 801. Gene Therapies: Poster I. Disponible au : <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper181223.html>.

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

- **Héma-Québec.** Produits stables – Liste des produits stables distribués par Héma-Québec (sous directives du MSSS). [En ligne. Page consultée le 21 novembre 2023]. Disponible au : <https://www.hema-quebec.qc.ca/sang/professionnels-sante/produits-sanguins-stables/index.fr.html>.
- **George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et coll.** Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2215-2227.
- **Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et coll.** Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* 2019;171(8):540-6.
- **Pfizer.** Pfizer Announces Positive Top-Line Results from Phase 3 Study of Hemophilia B Gene Therapy Candidate. December 29, 2022. Disponible au: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-3-study>.
- **Pfizer Canada SRI.** ^{Pr}BEQVEZ^{MC} Fidanacogène élaparvovec. Monographie de produit incluant les avec renseignements sur le médicament pour le patients. 27 décembre 2023. Disponible au : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074230.PDF.
- **Simioni P, Tormene D, Tognin G, et coll.** X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med.* 2009 Oct 22;361(17):1671-5.
- **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et coll.** WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1-158.
- **van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et coll.** Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2006;12(1):36-46.
- **von Mackensen S, Eldar-Lissai A, Auguste P, et coll.** Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials. *Haemophilia.* 2017 May;23(3):383-391.
- **Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et coll.** Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia.* 2015 Sep;21(5):578-84.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

BIJUVA^{MC}

Symptômes vasomoteurs attribuables à la ménopause

Avis transmis au ministre en mai 2024

Marque de commerce : Bijuva

Dénomination commune : Estradiol -17 β /Progestérone micronisée

Fabricant : Knight

Forme : Capsule

Teneurs : 0,5 mg – 100 mg et 1 mg – 100 mg

Inscription – Avec condition

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Bijuva^{MC} sur les listes des médicaments, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, une consultation avec un gynécologue et un médecin de famille, dont la pratique est axée notamment sur l'hormonothérapie, a eu lieu. Ces derniers ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'INESSS.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Bijuva^{MC} est une association à dose fixe d'estradiol-17 β (estradiol) et de progestérone micronisée (progestérone). Ce médicament est approuvé par Santé Canada pour « le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou graves attribuables à la ménopause chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie ». Deux teneurs sont offertes, soit des capsules de 0,5 mg et de 1 mg d'estradiol, toutes 2 combinées avec 100 mg de progestérone. La posologie recommandée est de 1 capsule par voie orale 1 fois par jour de façon continue ([Monographie Bijuva^{MC}](#)).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Bijuva^{MC} par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la condition

La ménopause se définit rétrospectivement par une année complète d'aménorrhée, soit en raison du déclin naturel de la réserve ovarienne, soit induite par un traitement gonadotoxique ou par une salpingo-ovariectomie bilatérale (Lambrinoudaki 2022, Lega 2023). Elle survient généralement entre 45 et 55 ans (moyenne 52 ans). Les femmes de 40 à 64 ans, représentant près de 1,5 million de personnes, constituent la population la plus susceptible de ressentir des symptômes ménopausiques au Québec (Institut de la statistique du Québec 2023).

Les symptômes vasomoteurs (SVM), caractéristiques de la ménopause, désignent principalement les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. Ils durent en moyenne de 4 à 7 ans, mais peuvent persister au-delà de 15 ans (Lambrinoudaki, Faubion 2022, Yuksel 2021). La prévalence, variable selon l'ethnicité, est plus importante chez les personnes d'origine afro-américaine et hispanique. Les autres facteurs de risque incluent l'obésité, et la consommation d'alcool (Yuksel). Outre les troubles du sommeil, l'irritabilité, et l'altération de la qualité de vie associés aux SVM, un lien de causalité semble exister entre l'intensité des SVM et un risque accru de maladies cardiovasculaires (Herber-Gast 2014, Thurston 2021, Lambrinoudaki, Yuksel).

La prise d'hormones exogènes est le traitement de 1^{re} intention pour atténuer les SVM attribuables à la ménopause (Faubion, Lambrinoudaki Yuksel). Chez les personnes qui n'ont pas subi d'hystérectomie, l'usage concomitant d'estrogène et de progestatif est recommandé en raison du risque d'hyperplasie endométriale induit par les estrogènes systémiques. De nombreuses options d'hormonothérapie systémique sont inscrites à la section régulière des listes des médicaments, dont le gel topique d'estradiol (EstroGel^{MC}), les comprimés oraux d'estradiol (Estrace^{MC} et version générique), les capsules orales de progestérone micronisée (Prometrium^{MC} et versions génériques) et les comprimés oraux d'acétate de médroxyprogestérone (Provera^{MC} et versions génériques). Des timbres cutanés d'estradiol seul (Climara^{MC}, Estradot^{MC}, Oesclim^{MC} et version générique) ainsi qu'un timbre combinant l'estradiol et la noréthindrone (Estalis^{MC}) sont également inscrits, avec conditions.

Un traitement par hormonothérapie individualisé dans une approche de décision partagée est recommandé par plusieurs auteurs afin de maximiser les bénéfices et minimiser les risques (Faubion, Lambrinoudaki, Yuksel). Le manque de connaissance et les craintes associés aux options thérapeutiques limitent toutefois leur utilisation et plusieurs personnes ménopausées restent sans traitement (Sarrel 2013, NICE 2019).

Analyse des données

La valeur thérapeutique de chacun des principes actifs, l'estradiol et la progestérone micronisée, a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement des symptômes attribuables à la ménopause. Parmi les publications portant sur Bijuva^{MC}, l'étude REPLENISH ainsi que ses sous-études sont retenues pour l'évaluation (Lobo 2018). De plus, l'INESSS a apprécié des données de bioéquivalence (Pikar 2015).

Étude REPLENISH

Il s'agit d'un essai d'innocuité de phase III de 52 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu réalisé sur 1 835 femmes de 40 à 65 ans, en bonne santé, postménopausées, ayant leur utérus et présentant des SVM. Les femmes ayant une histoire de désordre thromboembolique, de cancer du sein

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

et d'hyperplasie de l'endomètre, celles fumant ≥ 15 cigarettes par jour et celles ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 34 kg/m^2 , notamment, étaient exclues.

Deux sous-études de l'essai REPLENISH ont servi de support à l'homologation de Bijuva^{MC} par Santé Canada. La 1^{re}, d'une durée de 12 semaines, a comparé l'efficacité de Bijuva^{MC} à celle du placebo pour le traitement des SVM modérés ou graves attribuables à la ménopause (sous-étude SVM). La 2^e visait à déterminer si Bijuva^{MC}, pris en continu pendant 12 mois, est efficace pour assurer une incidence d'hyperplasie de l'endomètre $\leq 1 \%$, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'incidence de 4% (sous-étude de sécurité endométriale). Les participantes ont été réparties en 4 groupes pour recevoir, 1 fois par jour au coucher avec de la nourriture, 1 mg/100 mg, 0,5 mg/100 mg, 0,5 mg/50 mg ou 0,25 mg/50 mg d'estradiol/progestérone. Les femmes incluses dans la sous-étude SVM pouvaient également être réparties dans un 5^e groupe pour recevoir le placebo. Aucun ajustement posologique n'était possible. Les traitements concomitants pouvant altérer l'activité hormonale, les SVM et l'activité du cytochrome 3A4 n'étaient pas permis.

Sous-étude SVM

La sous-étude SVM, d'une durée de 12 semaines, a inclus 726 femmes ménopausées présentant ≥ 7 SVM modérés à sévères par jour ou ≥ 50 SVM par semaine. Elle comportait 4 coparamètres principaux d'efficacité, soit les changements moyens de la fréquence et de la sévérité des SVM modérés à sévères hebdomadaires, tous 2 évalués à la 4^e ainsi qu'à la 12^e semaine. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les coparamètres principaux d'efficacité ont été testés selon une approche hiérarchisée avec un seuil de signification bilatéral de 0,05. Les principaux résultats d'efficacité sont obtenus sur la population en intention de traiter modifiée, qui inclut les participantes ayant pris au moins 1 dose de traitement et ayant rempli le journal de bord ≥ 5 jours avant la répartition aléatoire et ≥ 4 jours pendant l'étude. Conformément aux doses homologuées par Santé Canada, seuls les résultats d'efficacité portant sur les doses de 1 mg/100 mg et 0,5 mg/100 mg d'estradiol/progestérone sont rapportés dans le tableau suivant :

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

Principaux résultats d'efficacité de la sous-étude SVM de l'essai REPLENISH (Lobo 2018, monographie de produit)

Paramètre d'évaluation ^a	estradiol/progestérone		placebo
	1 mg / 100 mg (n = 141)	0,5 mg / 100 mg (n = 149)	(n = 135)
Semaine 4	(n = 134)	(n = 144)	(n = 126)
Fréquence des SVM ^b			
Au départ	72,1	72,3	72,3
Variation moyenne par rapport au départ	-40,6	-35,1	-26,4
Variation par rapport au placebo ^c	-12,81	-8,07	s. o.
Valeur p ^d	p < 0,001	p = 0,013	s. o.
Sévérité des SVM ^e			
Au départ	2,54	2,51	2,52
Variation moyenne par rapport au départ	-0,48	-0,51	-0,34
Variation par rapport au placebo ^c	-0,13	-0,17	s. o.
Valeur p ^d	p = 0,031	p = 0,005	s. o.
Semaine 12	(n = 124)	(n = 129)	(n = 115)
Fréquence des SVM ^b			
Au départ	72,2	72,8	72,2
Variation moyenne par rapport au départ	-55,1	-53,7	-40,2
Variation par rapport au placebo ^c	-16,58	-15,07	s. o.
Valeur p ^d	p < 0,001	p < 0,001	s. o.
Sévérité des SVM ^e			
Au départ	2,55	2,51	2,52
Variation moyenne par rapport au départ	-1,12	-0,90	-0,56
Variation par rapport au placebo ^c	-0,57	-0,39	s. o.
Valeur p ^d	p < 0,001	p < 0,001	s. o.

Estradiol : Estradiol-17β; Progestérone : Progestérone micronisée; SVM : Symptômes vasomoteurs; s. o. : Sans objet.

a Analyse faite sur la population en intention de traiter modifiée de la sous-étude SVM.

b Fréquence hebdomadaire des SVM modérés à graves.

c Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes par rapport au placebo.

d Valeur p de la différence moyenne des moindres carrés par rapport au placebo, selon le modèle mixte pour l'analyse de mesures répétées.

e Évaluée par les participantes sur une échelle de 1 (symptômes légers) à 3 (symptômes sévères).

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

- Elle est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Les caractéristiques initiales des participantes sont bien équilibrées entre les groupes.
- La taille d'échantillon prévue de 150 participantes par groupe de traitement n'a pas été atteinte, ce qui entraîne une puissance d'étude finale inférieure à 90 %.
- Parmi les paramètres secondaires, ceux portant sur la qualité de vie et le sommeil ont été évalués par des questionnaires validés, soit le Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) et le Medical Outcomes Study (MOS-Sleep), respectivement, et sont jugés d'intérêt par les cliniciens consultés.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation principaux et secondaires portant sur les SVM. Une analyse de sensibilité par modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) a également été faite, avec imputation des données manquantes. Les autres paramètres sont exploratoires en l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses.

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

- La durée du suivi de 12 semaines est adéquate pour l'évaluation des paramètres principaux portant sur les SVM.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont similaires à ceux d'autres études évaluant l'efficacité de traitements par hormonothérapie pour la ménopause. Toutefois, les critères d'exclusions sont jugés trop restrictifs par les cliniciens consultés. En effet, un clinicien estime que plus de 50 % de ses patientes n'auraient pas été incluses dans l'étude en raison, notamment, du statut tabagique, de l'IMC et des comorbidités trop restrictives.
- Les caractéristiques de base des participantes sont suffisamment détaillées. Celles-ci étaient, en moyenne, âgées de 54,6 ans, ménopausées depuis 5,9 ans et principalement caucasiennes (67 %). Les participantes ont rapporté initialement une moyenne hebdomadaire d'environ 72 SVM modérés à sévères ainsi qu'un score moyen de sévérité pondéré d'environ 2,52 sur une échelle de 1 (symptômes légers) à 3 (symptômes sévères).
- De l'avis des cliniciens consultés, les participantes sont en meilleure santé que celles qu'ils suivent dans leur pratique clinique, notamment parce qu'elles ne présentent pas de facteur de risque de maladie cardiovasculaire, de cancer du sein et de maladie thromboembolique. De plus, le délai entre le début de la ménopause et le début de l'hormonothérapie est plus long qu'il ne l'est en pratique. Ces éléments entachent quelque peu la validité externe de l'étude.
- Le choix d'un placebo comme comparateur est déploré par l'INESSS. Faute de comparateur direct et de comparaison indirecte, il est difficile de déterminer, à partir des données de cette sous-étude, l'efficacité relative de Bijuva^{MC} par rapport aux autres traitements par hormonothérapie offerts au Québec.

Les résultats des paramètres principaux d'efficacité démontrent que les 2 doses de Bijuva^{MC} sont statistiquement supérieures au placebo pour diminuer la fréquence et la sévérité des SVM par rapport à la valeur initiale, tant à 4 semaines qu'à 12. Le bénéfice en faveur de Bijuva^{MC} sur ces paramètres est corroboré par l'analyse de sensibilité. Dans les analyses de sous-groupes prédéfinies, le bénéfice est moins constant et la dose de 1 mg/100 mg est celle qui semble offrir une meilleure réponse, notamment chez les femmes < 55 ans et celles ayant un IMC ≥ 25 kg/m² à < 30 kg/m². Dans le sous-groupe des participantes d'origine africaine-américaine, Bijuva^{MC} est supérieur au placebo seulement pour le paramètre qui concerne la sévérité des SVM à 12 semaines. Cependant, ces analyses de sous-groupes sont de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de participantes dans les sous-groupes.

En ce qui a trait au paramètre de la qualité de vie, évalué avec le questionnaire MENQOL, les 2 doses sont supérieures au placebo aux semaines 12, 26 et 52 pour les scores du domaine vasomoteur. La diminution observée est supérieure à la différence minimale cliniquement significative de 1 point établie par les investigateurs, tant dans les groupes de traitement que dans le groupe placebo (Hilditch et al, 1996). Il n'y a pas de bénéfice observé dans les autres domaines évalués (psychologique, physique, sexuel). En ce qui a trait au paramètre du sommeil, évalué avec le questionnaire MOS-Sleep, les 2 doses sont supérieures au placebo ou tendent vers la supériorité aux semaines 26 et 52. Aucune différence cliniquement significative n'a pu être répertoriée. Puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses pour ces paramètres (qualité de vie et sommeil), les analyses statistiques sont exploratoires.

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

Sous-étude de sécurité endométriale

Cette sous-étude, sur 52 semaines, a inclus 1255 participantes ayant eu une biopsie de l'endomètre au début et à la fin de l'étude. Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de la sous-étude de sécurité endométriale sont les suivants :

- Les caractéristiques initiales des participantes sont bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre principal d'innocuité, soit une incidence d'hyperplasie de l'endomètre $\leq 1\%$, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'incidence de 4% , est jugé adéquat. Les biopsies de fin d'étude ont été évaluées par 2 pathologistes. En cas de désaccord, un 3^e pathologiste était impliqué. Le diagnostic final était basé sur l'évaluation majoritaire, ou l'évaluation la plus sévère en cas de désaccord.
- La sous-étude de sécurité endométriale comporte un nombre suffisant de participantes selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable. Néanmoins, le haut taux d'abandon ainsi que le nombre élevé de participantes ne pouvant faire partie de la population pour l'analyse de l'innocuité endométriale en raison de l'absence de biopsie finale ($n = 574$, 32%) limitent la validité des résultats (Mirkin 2020).
- Bien qu'un clinicien consulté déplore un suivi trop court pour évaluer la sécurité endométriale, ce suivi sur 12 mois correspond aux recommandations des agences réglementaires.

Cette sous-étude de sécurité endométriale ne fait état d'aucun cas d'hyperplasie endométriale, selon l'analyse des investigateurs. Cependant, l'analyse retenue pour l'évaluation de la sécurité endométriale par Santé Canada et la FDA est plus conservatrice et implique un diagnostic basé sur l'évaluation la plus sévère à la lecture de toutes les biopsies par 3 pathologistes. Cette évaluation rapporte 1 cas d'hyperplasie de l'endomètre dans chaque groupe de traitement, soit une incidence maximale de $0,36\%$ avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'incidence à $1,97\%$. La sous-étude permet ainsi de conclure que les 2 doses de Bijuva^{MC} sont sécuritaires pour l'endomètre.

Données d'innocuité (provenant de la population complète de l'essai REPLENISH sur 12 mois)

Les principaux résultats d'innocuité sont les suivants :

- En moyenne, 52% des participantes du groupe placebo et 70% de celles des groupes de traitement ont eu au moins 1 effet indésirable, la majorité étant d'intensité légère à modérée. Certains des effets indésirables sont dose-dépendants, notamment les mastalgies, les saignements vaginaux ainsi que les douleurs abdominales et dorsales.
- Les effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez $10,8\%$ des participantes du groupe $1\text{ mg}/100\text{ mg}$, $7,3\%$ de celles du groupe $0,5\text{ mg}/100\text{ mg}$ et $6,6\%$ de celles du groupe placebo. Les plus fréquents ont été les suivants : mastalgies, saignements utérins et vaginaux, alopecie, hypertension, bouffées de chaleur, anxiété, dépression, céphalées, gain de poids, nausées et vomissements.
- Parmi les effets indésirables graves, 10 ont été associés au traitement, sans apparence de relation dose-réponse. Ceux-ci incluent les thromboses veineuses profondes ($n = 1$), les événements cardiovasculaires ($n = 3$) et les cancers du sein ($n = 6$). Les mises en garde et précautions indiquées dans la monographie de produit de Bijuva^{MC} portent sur un effet de classe de l'hormonothérapie et les proportions observées sont cohérentes avec celles des autres formulations.
- Le taux d'aménorrhée à différents moments est plus faible dans le groupe $1\text{ mg}/100\text{ mg}$ par rapport au placebo, alors que cette différence n'est pas statistiquement significative entre le groupe

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

0,5 mg/100 mg et le groupe placebo. Ce résultat corrèle avec les taux de saignements et de métrorragie qui sont dose-dépendants, comme déjà décrit dans la littérature scientifique.

- Le taux d'aménorrhée cumulative augmente au fil du temps dans tous les groupes et reste dose-dépendant à 12 mois, soit 56,1 % dans le groupe 1 mg/100 mg, 67,5 % dans le groupe 0,5 mg/100 mg et 78,9 % dans le groupe placebo.
- Il y a une tendance à l'augmentation numérique des triglycérides dans les groupes de traitement par rapport au placebo. Les autres paramètres de laboratoires, notamment ceux du bilan lipidique et hépatique ainsi que les facteurs de coagulation, sont restés stables ou ont légèrement diminué sur 12 mois.

Ces résultats d'innocuité doivent être interprétés avec prudence puisque 30,5 % des 1 835 participantes n'ont pas suivi les 12 mois de l'étude. De plus, il y a un biais d'attrition, puisque le groupe placebo a présenté significativement plus de pertes au suivi (11,3 % contre 6,8 % dans les groupes Bijuva^{MC}) et d'arrêts de traitement en raison d'un manque d'efficacité (7,9 % contre 1,1 % dans les groupes Bijuva^{MC}). Les cliniciens sont d'avis que l'innocuité de Bijuva^{MC} semble similaire à celle des autres traitements oraux à base d'estradiol et de progestérone micronisée.

Bioéquivalence

Lors des présents travaux, une appréciation de données de bioéquivalence entre Bijuva^{MC} et les produits de références pris séparément a été effectuée. En raison d'un coefficient de variabilité intra-individuelle supérieur à 30 % pour plusieurs paramètres, une approche de bioéquivalence moyenne avec limites élargies a été utilisée. L'étude 459 (Pikar 2015), a comparé la biodisponibilité d'une capsule combinée d'estradiol 2 mg/progestérone 200 mg (teneur non commercialisée au Canada) aux produits de référence pris séparément, soit l'Estrace^{MC} 2 mg et le Prometrium^{MC} 200 mg, chez 66 femmes postménopausées, à dose unique prise avec un repas, en utilisant une approche comparative répliquée. Les critères de bioéquivalence ont été satisfaits pour les principaux paramètres évalués; l'administration de Bijuva^{MC} procure des concentrations sériques similaires à celles obtenues avec les produits de références administrés séparément. Les agences réglementaires ont reconnu la bioéquivalence des doses de Bijuva^{MC} homologuées par Santé Canada, soit 1 mg/100 mg et 0,5 mg/100 mg, puisque les concentrations observées dans l'étude REPLENISH à ces doses sont proportionnellement inférieures à celles obtenues à la dose de 2 mg/200 mg dans l'étude 459.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune correspondance de personne ou d'association de personnes.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune correspondance de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le choix d'un traitement par hormonothérapie pour la prise en charge des SVM attribuables à la ménopause dépend notamment de la sévérité des symptômes, des comorbidités et des antécédents médicaux, en plus de tenir compte des préférences de la personne qui consulte. À la suite des résultats de l'étude WHI (Women's Health Initiative) publiés en 2002, qui suggéraient une augmentation du risque de maladie coronarienne et de cancer du sein avec l'hormonothérapie, de nombreuses personnes l'ont

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

cessé ou ont choisi de ne pas en recevoir en raison des craintes associées à ces résultats. Dans les dernières années, une demande croissante de la part des personnes symptomatiques a été observée, principalement pour des hormones dites « bioidentiques », lesquelles sont perçues plus sécuritaires que les hormones dites « synthétiques ». Parmi les nombreuses formulations offertes, les cliniciens consultés rapportent privilégier les estrogènes par voie transdermique par rapport à la voie orale, notamment en raison du meilleur profil d'innocuité concernant la sécurité thromboembolique et cardiovasculaire. Par ailleurs, ils rapportent que le gel donne la possibilité d'ajuster la dose en fonction des symptômes. Dans le cas des timbres cutanés, une plus vaste gamme de teneurs d'estrogène est offerte comparativement aux formes orales commercialisées, y compris Bijuva^{MC}. Pour les personnes n'ayant pas subi d'hystérectomie, la formulation de progestérone micronisée est généralement celle préconisée par les cliniciens étant donné son profil d'innocuité jugé favorable comparativement à la médroxyprogestérone, par exemple.

Les cliniciens soulignent qu'il existe un besoin pour un accès facilité à des traitements d'hormonothérapie qui soient bien tolérés, sécuritaires et efficaces pour soulager les symptômes liés à la ménopause. Une meilleure formation des professionnels de la santé quant à la prise en charge pharmacologique des symptômes associés à la ménopause est également souhaitée, afin de mieux les outiller pour répondre aux besoins des personnes aux prises avec de tels symptômes.

Concernant l'étude REPLENISH et ses 2 sous-études, les cliniciens consultés rapportent que les résultats d'efficacité de Bijuva^{MC} contre placebo sont statistiquement et cliniquement significatifs, que les données d'innocuité sont telles qu'attendues et que ces résultats correspondent à ce qui est observé en pratique avec des formulations similaires. Un clinicien déplore l'absence d'un paramètre portant sur l'absentéisme, puisqu'il s'agit d'un paramètre facilement quantifiable qui est associé aux troubles psychologiques et du sommeil causés par les SVM. Un autre clinicien mentionne que des paramètres évaluant les symptômes génito-urinaires et la protection osseuse auraient été pertinents.

Par rapport à la prise orale séparée d'estradiol et de progestérone micronisée, les cliniciens considèrent Bijuva^{MC} comme une option supplémentaire globalement équivalente. La prise de 1 seule capsule par jour pourrait améliorer l'adhésion thérapeutique chez certaines personnes, et ainsi potentiellement mieux préserver la sécurité endométriale chez celles qui, autrement, ne prendraient pas adéquatement la progestérone. L'adhésion aux formulations offertes ne semble toutefois pas être un enjeu en pratique clinique, selon les cliniciens consultés. Vu la simplicité de sa posologie, il a été souligné que Bijuva^{MC} pourrait être une option de traitement intéressante pour les cliniciens de 1^{re} ligne ayant moins d'expérience en hormonothérapie. Ceux-ci pourraient être plus enclins à prescrire un traitement « tout-en-un » chez les personnes ménopausées sans facteur de risque, évitant ainsi l'attente d'une consultation chez un spécialiste afin de commencer un traitement procurant un soulagement de leurs symptômes. Les cliniciens déplorent toutefois le peu de flexibilité en termes d'adaptation posologique avec Bijuva^{MC} vu les 2 seules teneurs commercialisées, notamment l'impossibilité d'ajuster le ratio estradiol/progestérone au cas par cas selon les effets indésirables et l'efficacité. Finalement, il est noté que Bijuva^{MC} est la 1^{re} association à dose fixe contenant de la progestérone micronisée, molécule au profil d'innocuité jugée favorable par rapport aux autres formulations de progestérone.

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

Besoin de santé

Le but du traitement par hormonothérapie pour les SVM est d'en diminuer la fréquence et la sévérité tout en présentant un profil d'innocuité favorable. L'ajout de progestérone à l'estrogène systémique chez les personnes non hystérectomisées permet de préserver la sécurité endométriale en contrant la prolifération endométriale induite par l'estrogène. Les options de traitement inscrites sur les listes des médicaments sont efficaces à ces égards. L'accès à diverses options d'hormonothérapie efficaces, bien tolérées et aux modes d'administration variés est toutefois souhaitable pour répondre au besoin des personnes de choisir la méthode qui leur convient le mieux.

Bijuva^{MC} représente une option de traitement supplémentaire par voie orale pour les personnes ménopausées non hystérectomisées qui présentent des SVM modérés à sévères. Ce traitement combine en 1 seule capsule 1 dose fixe d'estrogène et de progestérone; cela pourrait représenter un avantage en termes d'adhésion au traitement chez certaines personnes, bien qu'aucune donnée ne permette de le confirmer. Il convient de mentionner que comparativement à certaines options actuellement offertes, Bijuva^{MC} offre toutefois peu de possibilités d'ajustement de dose vu le ratio estrogène/progestérone fixe.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Bijuva^{MC} pour le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou graves attribuables à la ménopause. Les motifs de sa reconnaissance sont les suivants :

- Aux doses de 1 mg/100 mg et 0,5 mg/100 mg 1 fois par jour, les capsules d'estradiol/progestérone diminuent la fréquence et la sévérité des SVM par rapport au placebo, tout en présentant un profil d'innocuité acceptable.
- Faute de données comparatives, l'efficacité différentielle par rapport aux autres options ne peut être appréciée. Les données n'ont pas fait la démonstration de bénéfices incrémentaux de Bijuva^{MC} par rapport aux formulations orales d'estradiol et de progestérone micronisée déjà inscrites sur les listes régulières. Toutefois, puisque la bioéquivalence a été reconnue entre Bijuva^{MC} et les comprimés séparés d'estradiol et de progestérone pris à dose équivalente, il est attendu que l'efficacité de Bijuva^{MC} soit équivalente à ses monocomposantes. Selon les cliniciens consultés, l'ampleur de l'efficacité semble similaire à ce qui est observé en clinique avec d'autres traitements par hormonothérapie.
- Les données évaluées ne permettent pas de conclure que la prise de 1 seule capsule 1 fois par jour améliore l'adhésion au traitement.
- Bijuva^{MC} ne comble pas de besoin de santé, mais représente une option supplémentaire de traitement.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Bijuva^{MC} et de son comparateur se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Bijuva^{MC} et de son comparateur

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par mois ^c
Estradiol-17β/Progestérone micronisée, Caps. Bijuva ^{MC}	0,5 mg/100 mg ou 1 mg/100 mg 1 fois par jour	0,90 \$/Caps. de 0,5 mg/100 mg ou de 1 mg/100 mg	26,89 \$
COMPARATEUR^d			
Estradiol-17β (E), Co. Estrace ^{MC} et version générique + Progestérone micronisée (P), Caps. Prometrium ^{MC} et versions génériques	(E) 0,5 à 1 mg 1 fois par jour + (P) 100 mg 1 fois par jour	(E) 0,11 \$/0,5 mg ^e 0,21 \$/1 mg ^e + (P) 0,30 \$/100 mg ^e	12,25 à 15,26 \$ ^f

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant. Notons qu'en pratique clinique, les doses d'estradiol-17β et de progestérone micronisée peuvent aller jusqu'à 2 et 200 mg par jour, respectivement.
- b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (avril 2024).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Le comparateur est une combinaison d'estradiol-17β et de progestérone micronisée pris par voie orale séparément.
- e La méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique.
- f Ce montant représente le coût d'acquisition du traitement combiné d'estradiol-17β et de progestérone micronisée en capsules de 100 mg aux combinaisons de 0,5 mg/100 mg, et 1 mg/100 mg. Notons qu'en considérant 1 dose de 2 mg/200 mg, le coût d'acquisition du traitement par mois serait plutôt de 54 \$ pour Bijuva^{MC}, et de 29 \$ pour le comparateur.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité de Bijuva^{MC} par l'INESSS repose sur sa propre analyse suivant l'examen d'une analyse de minimisation des coûts soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se trouvent ci-dessous.

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

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Minimisation des coûts
Population ciblée	Pour le traitement des SVM modérés ou graves attribuables à la ménopause chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie
Traitements comparés	Bijuva ^{MC} comparativement à la combinaison orale d'estradiol-17β et de progestérone micronisée pris séparément
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	1 an
Principales sources des données cliniques	Étude REPLENISH et ses sous-analyses (Lobo 2018) Données de bioéquivalence (Pikar 2015)
Efficacité et innocuité	Anticipées similaires
Hypothèse ^a	Le comparateur d'intérêt dans cette analyse est la combinaison d'estradiol-17β et de progestérone micronisée. Les posologies considérées sont : 0,5 mg/100 mg, 1 mg/100 mg et 2 mg/200 mg. La capsule de 200 mg de progestérone micronisée (1,24 \$/capsule) n'est que très peu utilisée en pratique. Pour cette raison, seule la teneur de 100 mg par capsule a été retenue pour l'analyse.
Coût considéré	D'acquisition

SVM : Symptômes vasomoteurs.

a La pondération attribuée aux différentes posologies dans l'analyse provient des statistiques de facturation de la RAMQ concernant la période de janvier 2019 à décembre 2023.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Bijuva^{MC} à la combinaison d'estradiol-17β et de progestérone micronisée pris oralement et séparément, sur une période de 1 an, pour le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou graves attribuables à la ménopause chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie

Médicament	Bijuva ^{MC}	Estradiol-17β + progestérone micronisée
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coûts d'acquisition du médicament ^a	505 \$	451 \$
Pour atteindre le coût moyen de la combinaison d'estradiol-17β et de progestérone micronisée pris séparément, le coût d'acquisition du Bijuva ^{MC} doit être réduit d'au moins :	14 %	

a Le coût d'acquisition du médicament inclut ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Il n'est pas attendu que l'ajout de Bijuva^{MC} sur les listes des médicaments ait des répercussions sur l'organisation des soins et des services au Québec.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficacité de Bijuva^{MC}. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

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

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Bijuva^{MC} sur les listes de médicaments pour « le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou graves attribuables à la ménopause, chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie ». Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de Bijuva^{MC} est reconnue par l'INESSS;
- L'inscription de Bijuva^{MC} pourrait permettre d'améliorer l'adhésion à l'hormonothérapie, bien qu'aucune donnée ne le confirme.
- Le prix de vente garanti soumis de 1 capsule de Bijuva^{MC} de 0,5 mg/100 mg ou de 1 mg/100 mg est de 0,90 \$. Son coût d'acquisition mensuel (27 \$) est supérieur à celui de son comparateur à dose équivalente, soit de la combinaison d'estradiol et de progestérone pris séparément (12 à 15 \$).
- Le coût de traitement annuel de Bijuva^{MC}, en considérant les coûts des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste, est supérieur au coût moyen de son comparateur (+54 \$). Cette différence de coût ne peut être justifiée par des bienfaits cliniques additionnels. L'application d'une réduction de prix de 14 % permet d'atteindre le coût moyen de son comparateur.
- Bien que l'INESSS n'ait pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire puisqu'une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficacité de Bijuva^{MC}, son remboursement ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, et coll.** The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29(7):767-94.
- **Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD, et coll.** Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *BJOG*. 2015;122(11):1560-7.
- **Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et coll.** A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 24;1996;161-75
- **Institut de la statistique du Québec.** Estimations de la population selon l'âge et le sexe, Québec, 1^{er} juillet 1971 à 2023 [site Web]. 2023. Disponible à : [Estimations de la population selon l'âge et le genre, Québec, 1^{er} juillet 1971 à 2023 \(quebec.ca\)](https://www.quebec.ca/estimations)
- **Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, et coll.** Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas* 2022;163:1-14.
- **Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et coll.** A 17 β -Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(1):161-70.
- **Mirkin S, Goldstein SR, Archer DF, et coll.** Endometrial safety and bleeding profile of a 17 β -estradiol/progesterone oral softgel capsule (TX-001HR). *Menopause (New York, NY)*. 2020;27(4):410-7.
- **Pickar JH, Bon C, Amadio JM, et coll.** Pharmacokinetics of the first combination 17 β -estradiol/progesterone capsule in clinical development for menopausal hormone therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2015/12// 2015;22(12):1308-16.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** 5 décembre 2019. Menopause: diagnosis and management. Disponible à : [Menopause: diagnosis and management \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/menopause)
- **Lega I, Fine A, Antoniadou M.L et coll.** Approche pragmatique à la prise en charge de la ménopause. *CMAJ* July 31, 2023 195 (29) E989-95.
- **Sarrel P, Nijke V, Vinante V, et coll.** The Mortality Toll of Estrogen Avoidance: An Analysis of Excess Deaths Among Hysterectomized Women Aged 50 to 59 Years. *American Journal of Public Health*. 2013;103(9).

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

- **Thurston R, Aslanidou Vlachos H, Derby C et coll.** Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. J Am Heart Assoc. 2021;10:e017416
- **Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, et coll.** Guideline No. 422a: Menopause: Vasomotor Symptoms, Prescription Therapeutic Agents, Complementary and Alternative Medicine, Nutrition, and Lifestyle. J Obstet Gynaecol Can 2021;43(10):1188-204.e1.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

KYMRIAH^{MC}

Lymphome à grandes cellules B

Avis transmis au ministre en mai 2024

Marque de commerce : Kymriah

Dénomination commune : Tisagenlecleucel

Fabricant : Novartis

Forme : Suspension pour perfusion intraveineuse

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

Maintien de l'inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de maintenir l'inscription de Kymriah^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 3^e intention ou plus du lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R), si les conditions suivantes demeurent respectées.

Conditions

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

Maintien de l'indication reconnue

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins 2 intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
 - présenter un statut de performance sur l'ECOG de 0 ou 1;
et
 - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

L'autorisation est donnée pour 1 administration unique. Le retraitement par le tisagenlecleucel n'est pas autorisé.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau,

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

d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hémo-oncologues et d'un pharmacien d'établissement, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du lymphome non hodgkinien, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tisagenlecleucel (tisa-cel) est une immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) dirigées contre l'antigène CD19 exprimé à la surface des cellules saines et cancéreuses. Le traitement est préparé à partir des cellules mononucléées du sang périphérique collectées par leucaphérèse chez le patient auquel le traitement est destiné. Les cellules mononucléées sont enrichies en lymphocytes T et activées à l'aide d'anticorps anti-CD3 et anti-CD28. Les lymphocytes T sont génétiquement modifiés *ex vivo* par transduction lentivirale afin d'exprimer un CAR comprenant un fragment variable à chaîne simple anti-CD19 murin couplé aux domaines de costimulation 4-1BB et CD3-zêta. Les cellules CAR-T anti-CD19 sont amplifiées avant d'être réintroduites par perfusion chez le patient, où elles peuvent reconnaître et détruire les cellules cibles qui expriment l'antigène CD19.

Le tisagenlecleucel s'administre par perfusion intraveineuse (I.V.) en 1 seule dose cible de 60 à 600 millions de lymphocytes T viables. Cette thérapie est notamment indiquée « pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique incluant les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

L'Institut a procédé à la réévaluation de Kymriah^{MC} pour le traitement du LGCB après au moins 2 intentions de traitement systémique pour faire suite aux modalités d'inscription conditionnelles émises lors de sa 1^{re} évaluation, modalités associées à la reconnaissance de son caractère prometteur. (À noter que la nomenclature ayant évolué, « caractère prometteur » est maintenant désigné par le terme « promesse de valeur », mais il s'agit d'un seul concept propre aux méthodes d'évaluation des médicaments de l'Institut.) Il s'agit de la 3^e évaluation de Kymriah^{MC} par l'INESSS pour cette indication. Il est à noter que l'axicabtagène ciloleucel (Yescarta^{MC} [axi-cel]), autre thérapie par cellules CAR-T, est réévalué en parallèle dans le même contexte pour une indication similaire.

Modalités associées à la reconnaissance du caractère prometteur à la 1^{re} évaluation en 2019

- Poursuite du développement de la preuve relative à la valeur thérapeutique et à l'innocuité du tisagenlecleucel.

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

- 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 de l’information complémentaire applicable au contexte québécois. Les données collectées devraient minimalement inclure :
 - le délai d’administration de la thérapie;
 - la durée de la réponse clinique;
 - la survie globale à 1 an et à 3 ans;
 - le nombre et le type des traitements ultérieurs (p. ex. chimiothérapie, greffe);
 - l’incidence des complications graves.

Bref historique

- Septembre 2021 [Modification d’une indication reconnue](#)
 Décision du ministre : Modifier une indication reconnue – septembre 2021
- Janvier 2019 [Inscription avec conditions sur la Liste des médicaments – Établissements](#)
 Décision du ministre : Inscription – septembre 2019

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est la 5^e néoplasie la plus fréquente au Canada (CCSCC 2023). Selon les statistiques du [Registre québécois du cancer](#), 3 245 nouveaux cas de LNH étaient projetés au Québec en 2023. Le LDGCB représente près de 30 % de tous les cas de LNH, ce qui en fait le type de lymphome le plus courant (Rosenquist 2017, Salles 2020, Sehn 2021). L’âge médian au moment du diagnostic de LDGCB se situe au milieu de la soixantaine; 30 % des patients ont plus de 75 ans. Bien que la majorité des patients se présente sans antécédent de lymphome, il peut résulter de la transformation d’un lymphome à cellules B de bas grade (Sehn 2021). Le LDGCB est une forme très agressive de LNH. La maladie se propage généralement dans les ganglions lymphatiques, mais elle peut aussi toucher la moelle osseuse ou d’autres organes, dont la rate, le foie ou le tube digestif (Sehn 2015). Parmi les sous-types de lymphomes inclus dans l’indication, le LDGCB « sans autre indication » est le plus fréquent. De plus, les lymphomes B de haut grade, représentant 10 à 15 % des LDGCB, ont une évolution clinique très agressive souvent assortie d’une atteinte extraganglionnaire et sont en général réfractaires au traitement de 1^{re} intention des LDGCB (Myit 2018).

Le traitement de 1^{re} intention du LDGCB, à visée curative, repose sur l’usage de protocoles de chimiothérapie associés au rituximab; le plus fréquemment prescrit est le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone), auquel peut s’ajouter de la radiothérapie. Alors qu’environ 60 % des patients obtiennent la guérison, 10 à 15 % ont une maladie réfractaire au traitement et 20 à 30 % ont une récurrence (Coiffier 2010, Chaganti 2016, Sehn 2021). En présence d’une maladie R/R, le traitement standard est une chimiothérapie de sauvetage suivie d’une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (autoGCSH). Il est estimé que la moitié de ces patients ne seront pas admissibles à une autoGCSH en raison de leur âge ou des comorbidités, et pourront recevoir le tafasitamab (Minjuvi^{MC}) en association avec la lénalidomide (tafa-len) ou une immunochimiothérapie telle que le R-GEMOX (rituximab, gemcitabine, oxaliplatine) (Salles, Sehn 2021). Les patients admissibles à une autoGCSH recevront d’abord une chimiothérapie de sauvetage comme le R-DHAP (rituximab, dexaméthasone/cytarabine à haute dose/cisplatine), le R-ICE (rituximab, ifosfamide/carboplatine/étoposide) ou le R-GDP (rituximab, gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine). Environ 50 % auront une

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

réponse tumorale objective à la chimiothérapie de sauvetage initiale et pourront passer à l'autoGCSH (Sehn 2021). En 2023, l'axi-cel a été évalué par l'INESSS pour le traitement d'un LGCB en 2^e intention ([INESSS 2023](#)) comme option de rechange à l'autoGCSH. Une recommandation d'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* sous certaines conditions a été émise, mais il n'est pas inscrit pour cette indication, car le ministre a sursis à sa décision.

Les patients dont la maladie progresse après une immunochimiothérapie de 2^e intention accompagnée ou non d'une autoGCSH sont orientés vers une thérapie par cellules CAR-T, s'ils y sont admissibles. Le tisa-cel et l'axi-cel sont tous 2 remboursés pour cette indication depuis 2019 et 2020, respectivement. Les patients peuvent recevoir une chimiothérapie de transition pour stabiliser la maladie pendant le processus de fabrication des cellules CAR-T. Les patients qui ont reçu le tafasitamab ne sont pas admissibles au tisa-cel ni à l'axi-cel, car ils auront déjà été exposés à une thérapie anti-CD19. En 2022, le lisocabtagène maraleucel (liso-cel [Breyanzi^{MC}]), autre thérapie par cellules CAR-T, a été évalué par l'INESSS pour le traitement d'un LGCB en 3^e intention ([INESSS 2022](#)), ainsi que le glofitamab (Columvi^{MC}), anticorps bispécifique, en 2024 ([INESSS 2024](#)). Dans les 2 cas, des recommandations d'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* sous certaines conditions ont été émises, mais ils ne sont pas inscrits, car le ministre a sursis à sa décision.

Besoin de santé

En 2019, les traitements de 3^e intention ou plus administrés aux patients atteints de LGCB consistaient en l'administration d'une combinaison d'immunochimiothérapies suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (alloGCSH) en présence d'une réponse : c'était le seul traitement curatif reconnu à cette époque.

Depuis l'évaluation de 2019, le besoin de santé a évolué. La thérapie par cellules CAR-T est devenue le traitement standard de 3^e intention ou plus du LGCB pour les patients admissibles, d'abord avec le tisa-cel en 2019, puis, au choix, le tisa-cel ou l'axi-cel depuis 2020. Les thérapies par cellules CAR-T ont comblé partiellement le besoin. Certains patients ne sont pas admissibles à une thérapie par cellules CAR-T et plusieurs vont voir leur maladie progresser malgré celle-ci. Il demeure un besoin de traitements plus efficaces, plus accessibles et ayant un meilleur profil de toxicité, en particulier pour les patients qui sont inadmissibles aux thérapies par cellules CAR-T.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation ([INESSS 2019](#)), le caractère prometteur du tisa-cel a été reconnu pour le traitement du LGCB après 2 intentions de traitement systémiques. Cette reconnaissance était principalement basée sur l'appréciation des études A2101J (Schuster 2017) et JULIET (Schuster 2018), 2 essais de phase II sans comparateur, de faible niveau de preuve, qui ont pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du tisa-cel chez des adultes atteints d'un LNH et ayant reçu au moins 2 intentions de traitement. Pour l'étude A2101J, c'est le sous-groupe de patients traités pour un LDGCB (n = 14) qui est d'intérêt, et pour l'étude JULIET, ce sont 93 personnes qui sont incluses dans la population évaluable d'efficacité.

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

Étude JULIET

L'analyse de Schuster (2018) porte sur 93 personnes ayant reçu un diagnostic de LGCB après au moins 2 intentions de traitement systémiques, y compris le rituximab en association avec une anthracycline et une autoGCSH, s'ils sont admissibles à l'autoGCSH. Pour être admises, les personnes devaient également présenter un statut fonctionnel sur l'ECOG de 0 ou 1 et être atteintes d'un LDGCB sans autre précision ou d'un lymphome à cellules B de haut grade. Celles dont la maladie résultait d'une transformation à partir d'un lymphome folliculaire, ou présentait des altérations génétiques pathogéniques dites « double-hit » ou « triple-hit » connues dans les gènes *MYC*, *BCL2* et *BCL6*, étaient également incluses. Elles étaient exclues si elles présentaient des antécédents d'alloGCSH, si elles étaient admissibles à une autoGCSH, si elles avaient déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T ou anti-CD19, ou si elles présentaient une atteinte du système nerveux central par le lymphome.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective (TRO) évaluée par un comité indépendant selon les critères de la classification Lugano (Cheson). Le TRO correspond à la proportion de patients qui ont obtenu une réponse complète ou une réponse partielle après avoir été suivis durant un minimum de 3 mois. Un total de 80 patients étaient nécessaires pour obtenir une puissance de 94 % afin de détecter un TRO supérieur à 20 % selon un seuil de signification unilatéral de 2,5 %. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent notamment la durée de la réponse, la SG et la survie sans progression (SSP).

Étude A2101J

L'étude A2101J est une étude de phase IIa, monocentrique, sans groupe comparateur et conduite à l'Université de Pennsylvanie. Elle porte sur 28 personnes atteintes d'un LDGCB ou d'un lymphome folliculaire après 2 intentions de traitement systémique. La sous-population d'intérêt est celle des 14 patients atteints d'un LDGCB R/R. Tous les patients ont été traités par le tisa-cel.

Les principaux résultats sur lesquels s'est appuyée la recommandation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Principaux résultats d'efficacité des études A2101J et JULIET (Schuster 2017, Schuster 2018)

Paramètre d'évaluation	Tisagenlecleucel		
	Étude A2101J ^a	Étude JULIET ^b	
	Sous-groupe de patients traités pour un LDGCB (n = 14)	Patients traités (n = 93) ^c	Patients recrutés (n = 165) ^d
Taux de réponse objective ^e , % (IC95 %)	nd	51,6 (41,0 à 62,1) ^f	33,9 (26,8 à 41,7) ^f
Réponse complète	nd	39,8 (nd)	24,2 (nd)
Réponse partielle	nd	11,8 (nd)	9,7 (nd)
Taux de réponse objective ^e , % (IC95 %) :			
À 3 mois	50 (23 à 77)	37,6 (nd)	23,6 (nd)
À 6 mois	43 (18 à 71)	32,6 (nd)	20,6 (nd)
Durée médiane de la réponse, mois (IC95 %)	NA	NA (10,0 à NE)	NA (10,0 à NE)
Probabilité de progression à 6 mois, %	nd	68,2	66,7
Survie médiane sans progression, mois (IC95 %)	3,2 (0,9 à NE)	2,9 (2,2 à 4,2)	4,4 (3,6 à 5,1)
Probabilité de SSP, % (IC95 %) :			
À 6 mois	nd	37,5 (28,0 à 46,9)	33,9 (25,8 à 42,2)
À 28,6 mois	43 (18 à 66)	nd	nd
Survie médiane globale, mois (IC95 %)	22,2 (nd)	11,7 (6,6 à NE)	8,3 (5,8 à 11,7)
Probabilité de SG à 12 mois, % (IC95 %)	nd	49,2	40,2 (nd)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B; NA : Non atteinte; NE : Non estimable; nd : Non disponible; SG : Survie globale; SSP : Survie sans progression.

a Date butoir du 7 mai 2017, après un suivi médian de 28,6 mois.

b Date butoir du 8 décembre 2017, après un suivi médian de 13,9 mois.

c Patients ayant reçu le traitement au moins 3 mois avant la date butoir du 8 décembre 2017 (population *per protocole*).

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

e Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle. Analyses réalisées par les investigateurs selon les critères de l'International Working Group (Cheson 1999) pour l'étude A2101J et par un comité indépendant selon les critères de Lugano (Cheson 2014) pour l'étude JULIET.

f Meilleure réponse objective observée jusqu'à 3 mois après la perfusion du tisa-cel.

Malgré la faiblesse de la preuve, l'INESSS était d'avis que le tisa-cel semblait entraîner, du moins à court terme, des bénéfices cliniques importants en 3^e intention ou plus du LGCB considérant le fait que les patients étaient en impasse thérapeutique, la gravité de la maladie, l'importance du besoin non comblé et la nature innovante des thérapies par cellules CAR T. L'Institut jugeait prometteur le TRO de 52 %, dont 50 % de réponse complète (RC), considérant l'échec de plusieurs traitements antérieurs. De plus, les données montraient que cette rémission pouvait se maintenir pendant 12 mois chez 65 % des patients. Au cours de cette évaluation, des incertitudes avaient toutefois été soulevées concernant les résultats d'efficacité et d'innocuité. Entre autres, la durée de suivi avait été jugée insuffisante pour permettre l'évaluation adéquate de la durée de la réponse et des toxicités, ce qui constituait une limite méthodologique importante dans l'appréciation des bénéfices cliniques attendus. L'ampleur de la réponse au tisa-cel restait également difficile à évaluer en l'absence de comparaison adéquate.

Afin de mitiger les risques associés à ces incertitudes, et en considérant le besoin de santé important des personnes atteintes d'un LGCB R/R après 2 intentions de traitement systémique, l'INESSS a reconnu le caractère prometteur.

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

Évaluation actuelle

Dans les présents travaux, les données mises à jour de l'étude JULIET (Schuster 2021) après un suivi médian 40,3 mois, complétées par une analyse de qualité de vie (Mariarz 2020), ont été retenues. Par ailleurs, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement (Mariarz 2022) ainsi que les données en contexte de vie réelle des publications de Ahmed 2023, Bachy 2022, Benoît 2023, Goto 2023, Iacoboni 2021, Landsburg 2022, Landsburg 2023 et celles fournies par l'équipe de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (non publiées).

Étude JULIET

L'analyse de Schuster (2021) présente une mise à jour des résultats de l'étude JULIET. Celle-ci est réalisée sur la population ayant reçu le tisa-cel (population en intention de traiter modifiée [ITTm]) (n = 115). Aucun plan statistique n'est prévu pour l'analyse des données avec un suivi à plus long terme. Les principaux résultats, obtenus après un suivi médian de 40,3 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude JULIET (Schuster 2021)

Paramètre d'évaluation ^a	Tisagenlecleucel n = 115 (IC95 %)
Réponse tumorale objective ^{b,c,d} (%)	53 (44 à 62))
Réponse complète ^{b,c,e} (%) Réponse partielle ^{b,c,e} (%)	39 
Durée médiane de la réponse ^{b,c} (mois)	Non atteinte (10,0 à NE)
Survie médiane sans progression ^{b,c} (mois)	2,9 (2,3 à 5,2)
Survie médiane globale (mois)	11,1 (6,6 à 23,9)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NE : Non estimable.

- a Résultats obtenus chez les patients qui ont reçu le tisagenlecleucel à la date butoir du 20 février 2020 (population en intention de traiter modifiée), après un suivi médian de 40,3 mois.
- b Évaluation de la réponse selon la classification de Lugano (Cheson).
- c Évaluation par le comité indépendant.
- d Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle.
- e Exprimé en pourcentage de patients.

Les constats émis et les principales limites méthodologiques relevées par l'INESSS à la 1^{re} évaluation demeurent (INESSS 2019). Les nouveaux éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Bien que cette étude demeure de faible niveau de preuve, la durée médiane de suivi des patients est passée de 13,9 à 40,3 mois et la taille de la population évaluable d'efficacité a augmenté de 93 à 115 patients, en raison du suivi plus long (certains patients ont été exclus de l'analyse antérieure [Schuster 2018] puisque la durée de leur suivi n'atteignait pas le minimum de 3 mois) et du recrutement de 4 personnes additionnelles. Il aurait été souhaitable que les patients soient suivis pendant un minimum de 5 ans, comme prévu, afin d'évaluer le potentiel curatif du traitement, surtout que l'étude est réputée terminée depuis décembre 2022.
- Il n'y a pas de test d'hypothèse statistique formulé pour l'analyse des données à plus long terme (Schuster 2021). Par conséquent, tous les résultats sont de nature exploratoire.

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

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

- Les caractéristiques de base des patients ayant reçu le tisa-cel (n = 115) sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 56 ans, 23 % sont âgés de 65 ans ou plus et 57 % présentent un statut de performance sur l'ECOG de 0. Un peu moins de la moitié des personnes (44 %) ont reçu 2 traitements antérieurs et le nombre médian de traitements antérieurs est de 3. Plus de la moitié (55 %) ont une maladie considérée comme réfractaire au dernier traitement, 17 % ont un lymphome portant des réarrangements pathogènes « double hit » ou « triple hit » et 49 % des patients ont reçu une autoGCSH. De plus, 80 % des patients présentent un LDGCB non spécifié.
- La majorité des patients ont reçu une chimiothérapie de transition (90 %) et de lymphodéplétion (93 %) avant la perfusion du tisa-cel. Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion I.V. du tisa-cel est de 54 jours. Le tisa-cel a été administré dans un contexte d'hospitalisation chez 101 patients, alors que 14 patients l'ont reçu en soins ambulatoires.
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, malgré certaines différences. En effet, la population à l'étude est plus jeune que celle à traiter. De plus, selon les cliniciens consultés, la proportion de patients avec un ECOG de 0 serait plus élevée dans l'étude que celle rencontrée dans leur pratique. De leur avis, l'impact attendu de ces différences est faible.
- Il aurait été souhaitable que l'analyse principale se base sur la population en ITT plutôt que sur celle ayant reçu le tisa-cel (ITT_m), car cela aurait permis de tenir compte des nombreux patients recrutés qui n'ont pu recevoir le tisa-cel (31 %), la plupart en raison d'une détérioration de leur état de santé.

Efficacité

Les résultats de la plus récente mise à jour après un suivi médian de 40,3 mois montrent que le traitement par le tisa-cel permet à 53 % des patients traités d'obtenir une réponse tumorale objective, avec un taux de RC de 39 %. Ce taux est similaire à celui de l'analyse principale réalisée à partir de 93 patients après un suivi médian de 13,9 mois (52 %) (Schuster 2019). Les résultats sur la population en ITT montrent que le tisa-cel permet à 37 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 29,2 % à 44,3 %) des patients traités d'obtenir une réponse tumorale objective avec un taux de RC de 27 % (HAS 2023). La durée médiane de la réponse n'est toujours pas atteinte, mais la proportion de patients dont la réponse est maintenue après 36 mois est estimée à 60,4 % (IC95 % : 46,1 à 72,0 %). Concernant les autres paramètres secondaires sur la population ITT_m, les médianes de SSP et de SG sont respectivement de 2,9 mois et de 11,1 mois, ce qui appuie les estimations de l'analyse principale sur 93 patients (2,9 et 11,7 mois). Chez les patients qui ont obtenu une réponse tumorale complète, les durées médianes de SSP et de SG ne sont pas atteintes, ce qui suggère que l'effet de traitement peut se maintenir au fil du temps. Au moment de l'analyse, 26 patients étaient toujours en réponse, soit 22,6 % des patients traités par le tisa-cel (HAS 2023). En raison des limites méthodologiques susmentionnées, ces résultats à plus long terme sont de nature exploratoire et l'ampleur de l'effet demeure difficile à estimer.

Innocuité

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés aux traitements sont survenus chez respectivement 30,4 et 33,0 % des patients ayant reçu le tisa-cel. Ceux qui sont le plus fréquemment observés sont le syndrome de relargage de cytokines (SRC; 23 %), la neutropénie (18 %), la leucopénie (15 %), l'anémie (15 %), la neutropénie fébrile (13 %) et la baisse du nombre de plaquettes (11 %). La nature des effets indésirables rapportés s'apparente à celle qui est habituellement observée avec les thérapies par cellules CAR-T. Les

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

effets indésirables d'intérêt du tisa-cel comprennent notamment le SRC et la neurotoxicité. Au cours de l'étude JULIET, 57 % des patients ont subi un SRC, pour lequel le tocilizumab (16 %) et des corticostéroïdes (10 %) ont été administrés. Des événements neurotoxiques ont été observés chez 20 % des patients; ils étaient de grade 3 ou plus chez 56,5 % d'entre eux (n = 13). Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. Après plus de 40 mois de suivi médian, aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé par rapport à ce qui a été initialement rapporté dans l'étude JULIET (Schuster 2019).

Qualité de vie

Une analyse exploratoire de la qualité de vie, publiée, a été effectuée dans le cadre de l'étude JULIET (Mariarz 2020). Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym) et la 2^e version du *Short Form Health Survey* (SF-36 v2), sont des outils reconnus et validés. Des 108 patients (93,9 %) ayant rempli les questionnaires au commencement de l'étude, 57 avaient obtenu une réponse tumorale objective. Jusqu'au moment de l'analyse, après un suivi médian de 19,3 mois, le taux de remplissage des questionnaires s'est maintenu au-dessus de 65 % alors que le nombre de participants a diminué de 108 à 34. Les résultats des analyses exploratoires aux mois 3, 6, 12 et 18 suggèrent que le tisa-cel procure des bénéfices de qualité de vie en ce qui concerne les composantes physique, sociale, émotionnelle et bien-être fonctionnel de la sous-échelle FACT-G (changement du score total de +4,3 à +10,0) et des composantes liées à la réponse au traitement et aux symptômes de la sous-échelle FACT-Lym S (de +1,9 à +3,7). Les résultats des amalgames Lym TOI (qui inclut les composantes physique et bien-être fonctionnel de la sous-échelle FACT-G ainsi que la sous-échelle FACT-Lym S) et Lym TS (qui inclut les sous-échelles FACT-G et FACT-Lym S) vont dans le même sens. Parallèlement, des gains sont observés au niveau des composantes de l'outil SF-36 pour plusieurs intervalles de temps. Les effets sur la qualité de vie du tisa-cel, observés dans l'étude, semblent se traduire par une différence cliniquement significative concernant le questionnaire FACT-Lym (Harrison 2013, Webster 2003, Carter 2008) de même que 5 des 8 composantes du SF-36 (Swigri 2010), soit la santé générale perçue, la vitalité, l'activité physique, les limitations dues à l'état physique et la vie et les relations sociales. Il faut noter que dès le 6^e mois, seuls les patients ayant obtenu une réponse au traitement demeurent parmi les répondants, les patients dont la maladie a progressé étant exclus de l'analyse. Aucune donnée n'est consultable concernant l'effet du traitement sur la qualité de vie au cours des 3 premiers mois, période pendant laquelle plusieurs événements indésirables notables sont susceptibles de survenir. Ainsi, le tisa-cel semble procurer certains bénéfices de qualité de vie aux patients; toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison de l'attrition importante du nombre de répondants, de la surreprésentation des patients ayant obtenu une réponse tumorale et de l'absence de comparateur.

Comparaison indirecte

Les comparateurs les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du tisa-cel pour le traitement du LGCB R/R après 2 intentions de traitement systémique ou plus au moment de l'évaluation précédente consistaient en des chimiothérapies de sauvetage. Ces comparateurs sont jugés adéquats dans le contexte de cette réévaluation. En l'absence de données comparant directement ces traitements au tisa-cel, une comparaison indirecte ajustée par appariement et non ancrée, qui a pour objectif de comparer l'efficacité du tisa-cel aux chimiothérapies de sauvetage, a été considérée (Mariarz 2022).

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

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant le tisa-cel ont été obtenues chez les patients de la population en ITTm de l'étude JULIET. L'extraction des données de cet essai provient de la plus récente mise à jour, en date du 20 février 2020, après un suivi médian de 40,3 mois (Schuster 2021).
- Les données cliniques des comparateurs sont issues de l'étude de phase 3 à répartition aléatoire CORAL (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma*), chez les participants s'apprêtant à recevoir, entre juillet 2003 et juin 2008, soit le R-ICE, soit le R-DHAP en traitement de 2^e intention pour un LDGCB R/R (Gisselbrecht 2010, Gisselbrecht 2012). Des 477 patients recrutés, 297 ont récidivé ou étaient réfractaires à l'intervention et constituent la sous-population dont les données de suivi ont servi à la comparaison indirecte en 3^e intention ou plus.
- Dans le but de constituer des populations comparables, les patients de l'étude de CORAL ont été sélectionnés sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude JULIET. Cependant, pour plusieurs participants, l'ECOG et la présence de métastases dans le système nerveux central n'étaient pas rapportés. Ces patients ont tout de même été inclus pour préserver la taille d'échantillon. Des analyses de sensibilité sur la population ITT de chacune des études (JULIET n = 166; CORAL n = 205) ont également été effectuées.
- Pour les patients de l'étude CORAL ayant reçu plusieurs intentions de traitement, le traitement considéré était celui à l'intention rencontrée le plus couramment dans l'étude JULIET. Les traitements admissibles sont globalement représentatifs de ceux qui auraient été offerts aux patients de l'étude JULIET selon les cliniciens consultés, à l'exception de l'alloGCSH, qui, à 11 %, serait surreprésentée, et de la possibilité de recevoir les meilleurs soins de soutien (4 %).
- Les 170 patients de la cohorte CORAL retenue ont été appariés à 111 sujets de l'étude JULIET, à l'aide d'un score de propension.
- Les covariables utilisées dans le processus d'ajustement visant à appairer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient l'âge au diagnostic, le stade Ann Arbor, l'atteinte extranodale, le statut de la maladie (récidive, réfractaire), le temps écoulé entre le diagnostic et l'amorce du traitement de 2^e intention, l'administration antérieure d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et le nombre de récurrences. Elles ont été identifiées au moyen d'une revue systématique, et jugées pertinentes, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Au moins 2 facteurs pronostics très importants n'ont pas été considérés en raison d'information manquante dans la cohorte CORAL, soit le statut mutationnel des gènes *MYC*, *BCL2*, *BCL6* et le réarrangement *MYC-IG*, de même que le fardeau tumoral de la maladie.
- Après ajustement, les populations sont relativement homogènes concernant les facteurs pronostics documentés. Les facteurs avec des différences plus notables sont les suivants : niveau élevé de lactate déshydrogénase (LDH; tisa-cel : 41,4 %, CORAL : 28,3 %), âge supérieur ou égal à 65 ans (tisa-cel : 20,7 %; CORAL : 8,9 %), le nombre moyen de traitements antérieurs (tisa-cel : 2,7; CORAL : 2,4), un score de 2 facteurs de risque ou plus à l'index pronostique international (IPI; tisa-cel : 73,0 %; CORAL : 93,0 %). Seul le score IPI est à l'avantage du tisa-cel, les autres facteurs étant à l'avantage du comparateur.
- Après appariement, la taille d'échantillon de la population ITTm de l'étude JULIET est passée de 114 (1 patient exclu en raison d'un diagnostic erroné) à 111, sans qu'aucune explication ne soit fournie. La taille d'échantillon de CORAL a diminué de 15 %, ce qui est jugé acceptable.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse

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

selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas de celle-ci. Advenant qu'une telle hypothèse ne soit pas vérifiée, des biais pourraient être introduits dans les estimations.

- Les paramètres d'évaluation principaux sont la SG et le TRO. Précisons que l'évaluation de la réponse dans l'étude CORAL est faite par l'investigateur et s'appuie sur les critères définis en 1999 par l'International Working Group (Cheson 1999), alors que celle de l'étude JULIET est réalisée par un comité indépendant selon les critères de Lugano (Cheson 2014). Cette différence pourrait avantager le comparateur, en excluant les RC non confirmées du taux de RC dans le groupe tisa-cel.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Les résultats obtenus dans la population ITTm montrent que le tisa-cel prolonge la SG comparativement aux traitements standards, avec une réduction du rapport de risque instantané (RRI) de plus de 50 %. De plus, une plus grande proportion des patients ayant reçu le tisa-cel seraient en vie à 48 mois, comparativement aux chimiothérapies de sauvetage (38 % contre 9 %). Le tisa-cel entraîne également un TRO plus élevé, soit 57 % contre 21 % pour les traitements comparateurs. Dans la population en ITT, le tisa-cel fait diminuer d'environ 40 % le risque de décès et est associé à un plus grand TRO (38 %) par rapport aux traitements comparateurs (de 27 à 29 %, selon la méthode statistique d'ajustement). La différence concernant le TRO dans la population en ITT est statistiquement significative selon l'ajustement par la méthode *standardized mortality ratio weight*, mais pas selon l'ajustement par la méthode *fine stratification weight*.

Bien que la comparaison indirecte présente de nombreuses limites, il en ressort que le tisa-cel pourrait procurer des bénéfices sur le TRO et sur la SG par rapport à ce qui était attendu des traitements standards de 3^e intention ou plus avant les thérapies par cellules CAR-T, c'est-à-dire des immunochimiothérapies. Pour ce qui est de l'innocuité et de la qualité de vie, aucune conclusion ne peut être tirée sur ces paramètres, car ceux-ci n'ont pas été évalués.

Données en contexte de vie réelle

Une recherche de la littérature a permis de sélectionner plusieurs études rétrospectives et prospectives qui examinent l'efficacité et l'innocuité du tisa-cel administré en contexte réel de soins (Ahmed 2023, Bachy 2022, Benoît 2023, Goto 2023, Iacoboni 2021, Landsburg 2022, Landsburg 2023). Les données fournies par l'équipe de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (non publiées) ont également été considérées. Les résultats des études retenues sont résumés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'une sélection d'études de vie réelle avec le tisa-cel pour le traitement du LGCB (Ahmed 2023, Bachy 2022, Benoît 2023, Goto 2023, HMR [non publiées], Iacoboni 2021, Landsburg 2022, Landsburg 2023)

Auteur et année (étude)	Population (suivi médian)	Résultats d'efficacité (IC95 %)	Résultats d'innocuité
Ahmed 2023 ^a (CAR-T Cell consortium)	n = 157 (nd)	<u>Groupe hospitalisé (n = 64)</u> SG médiane : 13 mois (4,3 à 21,7) SSP médiane : 4 mois (2,8 à 5,2) <u>Groupe suivi en externe (n = 93)</u> SG médiane : 25 mois (18,8 à 31,2) SSP médiane : 4 mois (3,0 à 5,0)	<u>Groupe hospitalisé (n = 64)</u> SRC gr.3+ : 3 % NT gr.3+ : 5 % <u>Groupe suivi en externe (n = 93)</u> SRC gr.3+ : 1 % NT gr.3+ : 0 %

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

Bachy 2022 ^a (DESCAR-T)	Tisa-cel : n = 209 (11,7 mois ^b)	TRO : 66,0 % (59,2 à 72,4) RC : 42,1 % (35,3 à 49,1) Réponse durable à 12 mois : 41,8 % (31,3 à 51,9 %) SG : 48,8 % à 12 mois (39,7 à 57,2 %) SSP : 33,2 % à 12 mois (38,7 à 50,1 %)	SRC gr.3+ : 9,1 % NT gr.3+ : 2,9 %
Benoît 2023 ^a	Tisa-cel n = 10 (11,2 mois)	TRO à 1 mois : 90 % RC à 1 mois : 40 % SG à la date butoir : 50 % SSP médiane : 2,8 mois SSP à 6 mois : 21 %	SRC gr.3+ : 0 % NT gr.3+ : 0 %
Goto 2023 ^a	n = 89 (6,6 mois)	TRO : 73,0 % RC : 55 % SG : 67,0 % à 12 mois SSP : 46,3 % à 12 mois	SRC gr.3+ : 6,7 % NT gr.3+ : 1,1 %
HMR non publiées ^a			
Iacoboni 2021 ^a	n = 75 (14,1 mois)	TRO : 60 % RC : 32 % Durée médiane de la réponse : 8,9 mois SG médiane : 10,7 mois SSP médiane : 3 mois	SRC gr.3+ : 5 % NT gr.3+ : 1 %
Landsburg 2022 ^d (CIBMTR)	n = 968 (23,2 mois)	TRO : 59,5 % Réponse durable à 24 mois : 52,6 % SG : 43,6 % à 24 mois SSP : 28,4 % à 24 mois	SRC gr.3+ : 6,0 % NT gr.3+ : 7,4 %
Landsburg 2023 ^d (CIBMTR)	Âge ≥ 75 ans : n = 247 (30 mois)	TRO : 64 % (58,1 à 70,3) CR : 47 % (41,0 à 53,8 %) SG : 39 % à 24 mois (31,2 à 47,2) SSP : 23 % à 24 mois (16,7 à 30,1)	SRC gr.3+ : 6 % NT gr.3+ : 7 %

HMR : Hôpital Maisonneuve-Rosemont; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; NE : Non estimable; NT gr.3+ : Neurotoxicités de grade 3 ou plus; RC : Réponse complète; SG : Survie globale; SRC gr.3+ : Syndrome de relargage de cytokines de grade 3 ou plus; SSP : Survie sans progression; Tisa-cel : Tisagenlecleucel; TRO : Taux de réponse tumorale objective.

a Étude rétrospective.

b Suivi médian pour les 2 groupes de l'étude, 209 personnes traitées par le tisa-cel et 209 traitées par l'axi-cel.

c Suivi médian pour les 2 groupes de l'étude, 89 personnes traitées par le tisa-cel et 89 traitées par l'axi-cel.

d Étude prospective.

Ces études incluent un grand nombre de patients, soit environ 1 500 personnes, dont 100 traitées au Québec. Les caractéristiques des participants sont hétérogènes entre les études. Ils ont été recrutés dans différents pays, le tisa-cel a parfois été administré en milieu ambulatoire et certains sous-groupes sont parfois plus représentés que dans l'étude JULIET, dont les patients âgés de 75 ans ou plus. Ces études incluent des patients qui auraient été exclus de l'étude JULIET et présentent une plus grande diversité, ce qui est plus représentatif de la population à traiter au Québec. Malgré tout, les résultats d'efficacité et ceux de l'étude JULIET semblent converger. De plus, les résultats d'innocuité semblent montrer un profil de toxicité plus favorable par rapport à ce qui a été observé dans l'étude JULIET. Néanmoins, ces études

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

de vie réelle présentent de nombreuses limites, ce qui restreint leur portée clinique en raison du devis méthodologique majoritairement rétrospectif souvent non comparatif et du suivi à court et moyen terme.

Perspective du patient

Au cours de la présente évaluation du tisa-cel, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens sont d'avis que le tisa-cel a permis de combler partiellement le besoin de santé établi en 2019. Partiellement, puisque certains patients ne sont pas admissibles à une thérapie par cellules CAR-T et plusieurs vont voir leur maladie progresser malgré celle-ci. Néanmoins, cette thérapie novatrice a permis d'offrir une option de traitement ayant un mécanisme d'action différent plutôt qu'une succession de chimiothérapies cytotoxiques associées à un profil de toxicité important. La thérapie par cellules CAR-T représente le standard de soins actuel au Québec pour le traitement des personnes admissibles atteintes d'un LGCB en 3^e intention ou plus. La majorité des patients reçoivent l'axi-cel bien qu'il soit plus toxique que le tisa-cel puisqu'il s'agit de la thérapie par cellules CAR-T la plus efficace, selon les cliniciens consultés. Le tisa-cel, plus sécuritaire que l'axi-cel, peut être privilégié, notamment pour les personnes plus âgées, celles présentant des comorbidités importantes ou des antécédents de troubles neurologiques, chez qui une neurotoxicité pourrait être plus dommageable, selon eux. En raison de son profil d'innocuité plus favorable, le tisa-cel peut être administré en externe, contrairement à l'axi-cel. Les patients peuvent toutefois être hospitalisés lorsqu'ils présentent des complications. Ainsi, la place du tisa-cel est en quelque sorte complémentaire à celle de l'axi-cel.

Les cliniciens rapportent une utilisation hétérogène du tisa-cel entre les établissements. En effet, le tisa-cel ne serait plus utilisé dans l'un des établissements de santé du Québec depuis environ 2 ans pour le traitement du LGCB, le tisa-cel ayant été remplacé complètement par l'axi-cel. Bien qu'incertaines, les raisons de cette hétérogénéité semblent liées à la faible durabilité de la réponse observée lors du traitement des 1^{ers} patients dans cet établissement ainsi qu'à l'absence de protocole d'administration du tisa-cel en milieu ambulatoire. Il s'agissait d'une décision d'équipe qui prenait en compte l'utilisation des ressources de l'établissement.

L'association tafa-len, récemment inscrite pour le traitement de 2^e intention ou plus chez les patients atteints d'un LDGCB R/R et inadmissibles à une autoGCSH, est considérée par les cliniciens comme étant un compétiteur potentiel du tisa-cel, et ce, même s'il peut être utilisé à une intention antérieure. Son exposition rend les patients inadmissibles aux thérapies anti-CD19 comme le tisa-cel dans les intentions de traitement subséquentes. Cependant, même si certains avis divergent, la majorité des cliniciens croient que le tisa-cel continuera d'être préféré à l'association tafa-len, notamment en raison de son potentiel de guérison pour cette indication.

Les avis des cliniciens consultés divergent quant à l'impact sur l'utilisation du tisa-cel qu'aurait une éventuelle inscription de l'axi-cel comme traitement de 2^e intention du LGCB. Certains sont d'avis que cette inscription pourrait réduire les parts de marché du tisa-cel en 3^e intention, puisque les patients

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

auraient accès à une thérapie par cellules CAR-T plus tôt dans leur trajectoire de soins et que le retraitement n'est pas permis. D'autres arguent que le tisa-cel est déjà réservé à des patients plus fragiles ou âgés, et que ces patients n'auraient probablement pas été admissibles à l'axi-cel en 2^e intention. Ils ajoutent que l'indication reconnue de l'axi-cel en 2^e intention est, contrairement à celle en 3^e intention, restreinte à une sous-population de patients plus à risque, à savoir les personnes dont la maladie est réfractaire à une immunoconjointothérapie à base de rituximab de 1^{re} intention ou récidivant au cours des 12 mois suivant ce traitement. En conséquence, ils estiment que l'impact de cette inscription sur l'utilisation du tisa-cel serait donc négligeable.

Advenant l'inscription du liso-cel comme traitement de 3^e intention, les cliniciens pensent que le tisa-cel pourrait être remplacé. En effet, la proposition d'indication reconnue du liso-cel est la même que celle du tisa-cel et les cliniciens jugent que les résultats des études cliniques suggèrent que le liso-cel serait plus efficace que le tisa-cel, tout en maintenant une innocuité plus favorable par rapport à celle de l'axi-cel et similaire à celle du tisa-cel. Ce produit pourrait également être administré en clinique externe, comme le tisa-cel.

Au sujet des traitements administrés en cas de rechute après une thérapie par cellules CAR-T, les cliniciens consultés indiquent que les études cliniques sont actuellement priorisées. Des immunoconjointothérapies telles que le R-GEMOX peuvent également être employées, si elles n'ont pas été utilisées à des intentions antérieures de traitement. Dans de très rares cas, les patients pourraient être orientés vers une alloGCSH, mais les cliniciens soutiennent qu'il est très peu probable que les patients y soient admissibles en 4^e intention ou plus d'un LGCB. Les patients peuvent aussi se faire offrir des agents oraux tels que l'ibrutinib ou la lénalidomide en traitement palliatif, par le mécanisme de la mesure du patient d'exception. Les anticorps bispécifiques tels que le glofitamab et l'epcoritamab représentent l'option de traitement la plus intéressante, selon les cliniciens, pour les patients dont la maladie a progressé après une thérapie par cellules CAR-T, mais ils ne sont pas encore inscrits au Québec.

Concernant les résultats de l'étude JULIET, les cliniciens sont d'avis que, bien qu'un suivi à 5 ans aurait été préférable, la durée de suivi médiane de 40,3 mois est suffisante pour évaluer l'efficacité et l'innocuité. Selon leur expérience clinique, les toxicités des thérapies par cellules CAR-T surviennent habituellement peu de temps après la perfusion unique, et les rechutes tardives plus de 1 à 2 ans après la perfusion sont plutôt rares. Certains cliniciens expriment qu'ils se seraient attendus à de meilleurs résultats compte tenu de l'aspect novateur du traitement, mais qu'ils sont tout de même satisfaits des résultats publiés indiquant qu'environ 20 % de patients traités peuvent espérer une guérison. De l'avis des cliniciens, la population étudiée, malgré quelques différences, est assez représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Ils considèrent que les résultats de TRO et de RC issus de l'étude JULIET sont intéressants, surtout pour des patients qui ont subi une rechute après une autoGCSH et considérant le caractère agressif de la maladie. L'efficacité observée se distingue nettement en faveur du tisa-cel par rapport à ce qui était observé avec les traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie, selon leur expérience. Ils confirment qu'aucun nouveau signal d'alarme concernant l'innocuité n'est ressorti de ce suivi à long terme, et jugent le profil de toxicité acceptable à la lumière des informations de cette mise à jour. Les cliniciens sont d'avis que les résultats sur la qualité de vie suggèrent un effet favorable sur certaines sous-échelles à 6 mois ou plus. Néanmoins, selon eux, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

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

Au sujet de la comparaison indirecte, les cliniciens croient que tous les patients au Québec auraient reçu le rituximab en 1^{re} intention, comparativement à ceux de l'étude CORAL. De plus, le taux de patients dirigés vers une alloGSCH (11 %) leur semble un peu élevé, mais tout de même acceptable. Ils confirment que les immunochimiothérapies administrées pour le traitement du LDGCB entre 2003 et 2019 sont pertinentes. Ils mentionnent toutefois que la recherche de réarrangement des gènes MYC/BCL2/BCL6 est désormais faite d'emblée chez tous les patients, ce qui constitue une limite importante à cette comparaison indirecte, car ces facteurs ont une influence directe sur le pronostic du patient. La maladie volumineuse est aussi un facteur pronostic important. Les cliniciens sont d'avis que cette comparaison indirecte, bien qu'imparfaite, rapporte des résultats conformes à ce qu'ils avaient prévu, et estiment que le tisa-cel comme traitement de 3^e intention offre une meilleure SG que les traitements de chimiothérapie de sauvetage. La proportion de patients en vie à 48 mois montre un gain jugé cliniquement significatif.

Les cliniciens rappellent que plusieurs études comprenant des patients traités au Québec rapportent des résultats du tisa-cel en contexte de vie réelle et que ces résultats sont rassurants. En effet, les populations suivies tendent à mieux refléter l'utilisation réelle du tisa-cel, habituellement réservé à une population plus âgée que celle de l'étude JULIET, et les résultats d'efficacité observés sont similaires à ceux de l'étude clinique. Les cliniciens rapportent cependant une efficacité très variable du tisa-cel entre les établissements québécois pour le traitement du LGCB. Alors que certains établissements arrivent à reproduire les résultats observés dans l'étude JULIET, d'autres ont obtenu des résultats en deçà des attentes chez les 1^{ers} patients traités (n = 10; Benoit 2023), ce qui a mené à un arrêt précoce de son utilisation. Les cliniciens émettent des hypothèses sur les critères pouvant être associés à une moins bonne réponse aux thérapies par cellules CAR-T chez ces patients, soit le taux de LDH égal ou supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale, un gros fardeau tumoral, un mauvais état de performance sur l'ECOG et des thrombopénies. Cependant, le faible nombre de patients ne permet pas de tirer des conclusions. Les profils de toxicité observés dans les données de vie réelle sont relativement similaires d'une étude à l'autre et favorables par rapport à ce qui a été observé dans l'étude JULIET. Les cliniciens rappellent que le tisa-cel est le 1^{er} traitement par cellules CAR-T évalué et que les connaissances sur la prise en charge des effets indésirables liés aux thérapies par cellules CAR-T ont évolué depuis l'étude JULIET. Cette observation est en adéquation avec le développement d'une expertise pour la détection et la gestion rapide des effets indésirables de manière à en réduire la fréquence et la gravité.

Finalement, questionnés sur le risque de développer un cancer secondaire des suites de la manipulation génétique des cellules CAR-T, qui a récemment fait l'objet d'une publication par la Food and Drug Administration (FDA) (Verdun 2023), les cliniciens estiment que la fréquence rapportée est marginale et jugent que les bénéfices des thérapies par cellules CAR-T surpassent largement les risques de lymphome secondaire.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le LNH est la 5^e néoplasie la plus fréquente au Canada. Environ 1 000 nouveaux cas de LGCB étaient projetés au Québec en 2023.
- Environ 2/3 des patients peuvent être guéris par les traitements de 1^{re} et 2^e intention.

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

- En 3^e intention de traitement, le standard de soins pour les personnes admissibles est une thérapie par cellules CAR-T, soit le tisa-cel ou l'axi-cel. Selon certains cliniciens, leur place respective dans l'arsenal thérapeutique est complémentaire : une majorité de patients reçoivent l'axi-cel pour sa plus grande efficacité alors que le tisa-cel est réservé aux patients plus âgés ou qui présentent des comorbidités importantes en raison de son profil de toxicité qui serait plus favorable.
- L'utilisation du tisa-cel diffère entre les établissements de santé accrédités pour administrer des thérapies par cellules CAR-T, allant de nulle à modérée (environ 25 % des patients reçoivent le tisa-cel parmi les thérapies par cellules CAR-T administrées). Selon les cliniciens, il n'est pas possible d'identifier en amont les patients qui répondront au tisa-cel.
- Selon les cliniciens consultés, le liso-cel remplacerait le tisa-cel advenant son remboursement. Le remboursement éventuel de l'axi-cel en 2^e intention pourrait aussi avoir un impact sur l'utilisation du tisa-cel en 3^e intention.
- Les nouvelles données évaluées incluent les résultats d'une mise à jour des analyses de l'étude JULIET, essai de phase II multicentrique et non comparatif, de faible qualité méthodologique. La durée médiane du suivi est passée d'environ 14 mois à 40 et le nombre de patients de la population évaluable d'efficacité est passé de 93 à 115.
- Les résultats d'efficacité après un suivi d'environ 40 mois, notamment ceux du TRO (50 %), du taux de RC (40 %), de la SSP (médiane de 3 mois) et de la SG (médiane de 11 mois), sont très similaires à ceux de l'évaluation précédente après un suivi d'environ 14 mois, ce qui semble démontrer le maintien de l'effet. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens.
- La SG médiane chez les patients qui ont obtenu une RC n'est pas atteinte après un suivi médian d'environ 40 mois. La durée de la réponse médiane n'était pas atteinte et plus de 20 % des patients traités par le tisa-cel étaient toujours en réponse après un suivi médian d'environ 40 mois. Selon les cliniciens consultés, ces patients pourraient être guéris.
- Les résultats sur le TRO et la SG, issus d'une comparaison indirecte ajustée par appariement et non ancrée, suggèrent que l'efficacité du tisa-cel est supérieure à celle des chimiothérapies qui étaient employées comme traitement standard avant la venue des thérapies par cellules CAR-T. Sur la base de cette comparaison, il est difficile de tirer des conclusions quant à l'ampleur de l'effet incrémental entre les 2 traitements en raison des nombreuses limites qui ajoutent de l'incertitude sur la précision des résultats.
- Les résultats d'études majoritairement rétrospectives en contexte de vie réelle, qui incluent des données québécoises, et ceux de l'étude JULIET montrent des résultats d'efficacité similaires. Cependant, les résultats des 10 premiers patients traités par le tisa-cel dans un centre désigné du Québec montrent une réponse non durable chez tous les patients.
- Aucun nouveau signal d'innocuité n'a émergé avec le suivi à environ 40 mois. Selon les cliniciens, les résultats en contexte de vie réelle montrent une toxicité plus favorable par rapport à celle observée dans l'étude JULIET, possiblement attribuable au développement du savoir expérientiel.
- Bien que les résultats de qualité de vie soient empreints d'incertitude, les cliniciens estiment, à la lumière des données disponibles, que le tisa-cel améliore la qualité de vie des patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du tisagenlecleucel (tisa-cel) est reconnue pour le traitement de 3^e intention ou plus du lymphome à grandes cellules B (LGCB).

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

Motifs de la position majoritaire

- Bien que les données examinées proviennent principalement d'une étude de faible niveau de preuve et que les membres déplorent le fait que la durée médiane du suivi n'atteint pas la cible de 5 ans quoique l'étude JULIET soit réputée terminée depuis décembre 2022, ils reconnaissent que le tisa-cel procure des bénéfices en permettant à une proportion élevée de patients d'obtenir une réponse complète (RC) et particulièrement en offrant à environ 20 % d'entre eux une réponse durable, selon les résultats de la mise à jour de l'étude JULIET. Ce pourcentage de réponse durable est nettement meilleur que ce qui est attendu des immunochimiothérapies à ce stade de la maladie. Les membres sont d'avis que les résultats d'efficacité obtenus en contexte de vie réelle, dont des résultats québécois, ainsi que ceux de l'étude JULIET sont convergents, ce qui les rassure quant à la capacité du tisa-cel à procurer des bénéfices.
- Bien qu'incertains, les résultats d'une comparaison indirecte suggèrent que le tisa-cel procure des bénéfices cliniques par rapport aux traitements standards de polychimiothérapies, notamment en prolongeant la survie globale (SG).
- Les membres sont d'avis que les effets indésirables graves peuvent avoir des conséquences importantes sur certains patients, principalement la survenue du syndrome de relargage des cytokines (SRC) et d'événements de neurotoxicités. Toutefois, compte tenu du fait que le suivi à long terme n'a pas révélé de nouveau signal d'innocuité, que la majorité des effets indésirables connus surviennent à court terme et que les cliniciens ont acquis de l'expérience sur le terrain dans la gestion de ces événements, ils considèrent que le profil d'innocuité de la thérapie est acceptable. À cet égard, ils soulignent les propos des cliniciens qui considèrent que la toxicité du tisa-cel semble plus favorable que celle observée dans le cas de l'axi-cel.
- Considérant le pronostic sombre de la maladie, les membres sont d'avis que les bénéfices surpassent les risques et que le tisa-cel contribue à répondre au besoin de santé pour certains patients. À cet égard, ils sont rassurés que les résultats de vie réelle en contexte québécois montrent que les équipes des centres désignés du Québec ont su déployer des services qui permettent au Québécoises et Québécois de jouir des bénéfices potentiels du tisa-cel.
- Bien qu'il ne s'agisse pas de la thérapie par cellules CAR-T la plus utilisée, le tisa-cel a sa place dans l'arsenal thérapeutique, selon les membres, notamment pour les personnes qui ne seraient pas candidates à recevoir l'axi-cel en raison de sa toxicité, pour les personnes plus âgées, celles présentant des comorbidités importantes ou des antécédents de troubles neurologiques, comme l'ont mentionné les cliniciens consultés.

Motifs de la position minoritaire

- De l'avis des membres ayant exprimé cette position, une démonstration plus convaincante de l'efficacité du tisa-cel est attendue, surtout considérant que l'un des centres désignés du Québec a cessé de l'utiliser. De plus, ces membres déplorent notamment l'absence de données comparatives directes par rapport aux autres traitements offerts et l'absence de données comparatives de qualité de vie, ce qui limite, selon eux, l'appréciation des résultats.
- Selon ces membres, les toxicités associées à l'utilisation du tisa-cel sont importantes et ne doivent pas être sous-estimées, surtout considérant que le tisa-cel n'est pas la thérapie par cellules CAR-T la plus efficace pour traiter un LGCB après 2 traitements systémiques ou plus, selon les cliniciens consultés.

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

JUSTESSE DU PRIX

Dans l'évaluation du tisa-cel en 2019 ([INESSS 2019](#)), ses principaux comparateurs étaient constitués de chimiothérapies de sauvetage, soit des régimes d'immunochimiothérapies à base de rituximab ou de polychimiothérapies, si la maladie est réfractaire au rituximab. Aujourd'hui, l'axi-cel constitue son principal comparateur.

Les coûts d'acquisition de Kymriah^{MC} et de ses principaux comparateurs pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de Kymriah^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition par traitement ou par période de 28 jours ^c
Tisagenlecleucel Susp. Perf. I.V. Kymriah ^{MC}	Administration de 1 dose cible de 0,6 à 6,0 x 10 ⁸ cellules CAR-T	■ \$/sac pour perfusion unique	■ \$ par traitement
COMPARATEURS HISTORIQUES			
Régimes d'immunochimiothérapie à base de rituximab ou polychimiothérapies			2 886 \$ à 17 056 \$
COMPARATEURS ACTUELS			
Axicabtagène ciloleucel Susp. Perf. I.V. Yescarta ^{MC}	Administration de 1 dose cible de 1 x 10 ⁶ à 2,4 x 10 ⁶ de cellules CAR-T par kg Maximum de 2 x 10 ⁸ de cellules CAR-T	485 021 \$/sac pour perfusion unique	485 021 \$ par traitement
Tafasitamab (T) ^d Pd. Perf. I.V. Minjuvi ^{MC} + Lénalidomide (L) Caps. Versions génériques	(T) 12 mg/kg 1 fois par jour Cycle 1 : Jour 1, 4, 8, 15 et 22 Cycles 2 et 3 : Jour 1, 8, 15 et 22 Cycles subséquents : Jour 1 et 15 (cycles de 28 jours, traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable) (L) 25 mg 1 fois par jour pendant 21 jours (cycles de 28 jours, 12 cycles de traitement)	(T) ■ \$/fiolle de 200 mg (L) ■ \$/Co. 25 mg	Cycle 1 : ■ \$ Cycles 2-3 : ■ \$ Cycles 4-12 : ■ \$ Cycles subséquents : ■ \$

Caps : Capsule; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Susp. Perf. I.V. : Suspension pour perfusion intraveineuse.

- La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- Il s'agit des prix de vente confidentiels tirés des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) (janvier 2024) et d'anciennes évaluations réalisées par l'INESSS.
- Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 1,85 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant.
- Cette association, ciblant également le CD-19, constitue un comparateur de 2^e plan.

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

À titre informatif, le liso-cel, potentiel comparateur, a également fait l'objet d'une recommandation ([INESSS 2022](#)). La décision du ministre est en sursis.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La réévaluation de l'efficiencia du tisa-cel par l'INESSS repose sur ses précédentes analyses pharmacoéconomiques ([INESSS 2019](#)) et les nouvelles données cliniques issues de l'étude JULIET (Schuster 2021) ou d'une comparaison indirecte avec l'étude CORAL (Maziarz 2022). Les principales caractéristiques des analyses de l'INESSS, les modifications effectuées par rapport à ses précédentes analyses, les limites et incertitudes relevées ainsi que les précédents résultats et ceux nouvellement obtenus à partir des nouvelles données cliniques se trouvent ci-dessous.

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
Population ciblée	Adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 intentions de traitement systémique
Traitement(s) comparé(s)	Tisagenlecleucel comparativement aux chimiothérapies de sauvetage (régimes d'immunochimiothérapie ou de chimiothérapie)
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)
Horizon temporel et actualisation	Horizon temporel de 20 ans, Actualisation de 1,5 %
Modèle et modélisation	Représentation adaptée du modèle de survie partitionnée ■ Survie sans progression ■ Survie après la progression ■ Décès
Principales sources des données cliniques	Données cliniques (Kymriah ^{MC}) : Étude JULIET (Schuster 2021) Données cliniques (chimiothérapies de sauvetage) : Étude CORAL (comparaison indirecte ajustée) (Maziarz 2022) Valeurs d'utilité : Cheng (2017), Guadagnolo (2006), Gisselbrecht (2010), Van Den Neste E (2016) et Van Den Neste E (2017)
Coûts considérés	De prétraitement, d'acquisition, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, des traitements administrés après la progression, et de fin de vie.

Approches retenues et principales modifications effectuées par l'INESSS :

Deux approches sont retenues par l'INESSS pour effectuer ses analyses à partir du modèle pharmacoéconomique soumis par le fabricant et modifié par l'Institut lors de la 1^{re} évaluation :

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

Scénario 1 – Mise à jour des données d’efficacité seulement

Les données de comparaison indirecte ajustée et non ancrée de la mise à jour de l’étude JULIET (Schuster 2021) et CORAL (Maziarz 2022) sont retenues au lieu de celles issues d’une comparaison indirecte et non ajustée, basées sur les études JULIET (Schuster 2018) et SCHOLAR-1 (Crump 2017). Les distributions paramétriques dérivées de ces nouvelles données permettent des extrapolations qui approximent mieux les courbes de survie sans progression et de survie globale.

Par ailleurs, l’INESSS a retiré l’hypothèse d’équivalence des risques de décès entre le tisa-cel et les chimiothérapies de sauvetage à partir du 24^e mois. Cette dernière avait été émise en 2019 afin de limiter l’ampleur des gains de survie à long terme du tisa-cel issus des extrapolations. Dans cette réévaluation, les données de mise à jour de l’essai JULIET et de diverses études en contexte réel de soins démontrent que l’effet du tisa-cel s’est maintenu après un suivi à plus long terme. Ces résultats de survie à plus long terme suggèrent un bénéfice clinique soutenu par l’absence de rechute, ainsi qu’un potentiel de guérison pour une certaine proportion de patients (environ 30 %).

Scénario 2 – Mise à jour de tous les intrants et des hypothèses

En plus des modifications précédentes, tous les coûts ont été mis à jour pour l’année financière 2023-2024. De plus, d’autres hypothèses ont également été ajustées par rapport à la précédente évaluation.

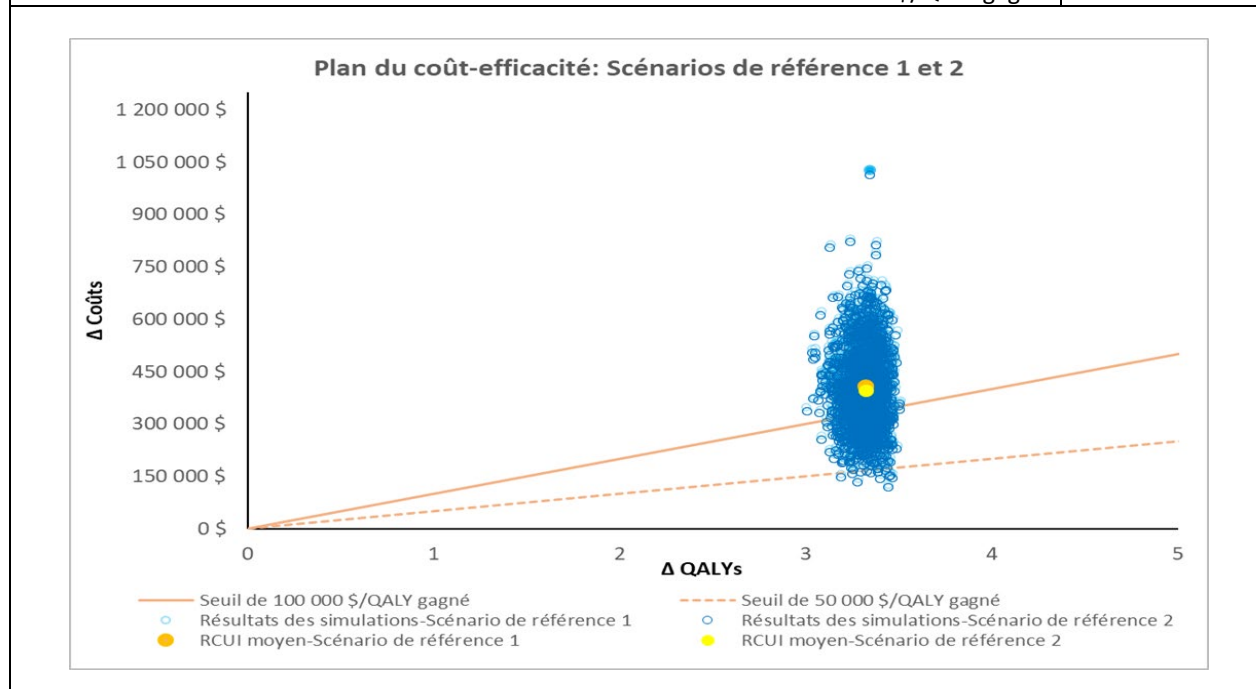
Principales limites et incertitudes relevées par l’INESSS

Plusieurs limites méthodologiques sont relevées concernant la comparaison indirecte, notamment le manque de précision quant aux traitements antérieurs reçus et l’absence d’information sur certains facteurs pronostics importants. Une incertitude réside quant à l’ampleur exacte des bénéfices associés aux chimiothérapies de sauvetage.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Kymriah^{MC} aux régimes d'immunochimiothérapies pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB R/R (INESSS)

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
INESSS (précédentes analyses)				
SCÉNARIO 1 ^a	1,88	2,17	378 683	174 508
SCÉNARIO 2 ^a	0,74	1,29	372 038	288 402
SCÉNARIO 3 ^a	0,11	0,12	425 581	3 546 508
INESSS (réanalyses)				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE 1 (MISE À JOUR DE L'EFFICACITÉ) ^b	3,57	3,32	409 026	123 223 ^d
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE 2 (MISE À JOUR DE TOUS LES INTRANTS) ^{b,c}	3,57	3,32	392 740	119 691 ^d
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, selon le scénario de référence 1, le prix de vente du Kymriah ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/QALY gagné				54 %
100 000 \$/QALY gagné				17 %



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; LGCB R/R : Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; Tisa-cel : Tisagenlecleucel.

- a Analyses déterministes.
- b Analyse probabiliste qui repose sur 2 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- c D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées par rapport à ses précédentes analyses, notamment quant à la proportion de patients recevant de la chimiothérapie de conditionnement pour le tisa-cel, aux proportions de patients recevant une greffe suivant l'administration d'un CAR-T et à la mise à jour des coûts pour l'année financière 2023-2024.
- d L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, les RCUIs obtenus selon une approche déterministe sont de 110 373 \$/QALY gagné (Scénario de référence 1) et de 105 688 QALY gagné (Scénario de référence 2).

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

Rappelons qu'aujourd'hui, l'axi-cel constitue le principal comparateur du tisa-cel. Une analyse pharmacoéconomique comparant ces 2 CAR-T se retrouve au sein de l'évaluation de l'axi-cel ([INESSS, 2024](#)).

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

Évaluation antérieure

Les 1^{ers} travaux d'évaluation du tisa-cel chez l'adulte ont soulevé des incertitudes sur l'organisation des soins advenant l'introduction de cette thérapie dans le panier de soins et services. Plus spécifiquement, il était difficile d'évaluer la capacité du système de santé, en termes de ressources humaines et matérielles, à déployer un accès équitable à ce traitement dans toute la province, et ce, en temps opportun. De plus, l'impact, sur les ressources, de l'utilisation du tisa-cel pour le traitement du LGCB R/R, notamment dans la prise en charge des toxicités aiguës et celles liées aux unités de soins intensifs, était encore incertain. Finalement, les données d'utilisation liées au processus de fabrication, par exemple le temps écoulé entre la leucaphérèse et la livraison des cellules CAR-T au centre québécois désigné et leur administration, de même que le pourcentage d'échecs de production ou d'administration du traitement, restaient encore à déterminer en contexte réel de soins.

Certification des centres désignés

Actuellement, les centres désignés ont la certification du fabricant et l'autorisation du MSSS pour administrer les thérapies par cellules CAR-T chez l'adulte. Un réseau québécois de thérapie immunocellulaire a également été mis en place lors de l'introduction des 1^{res} thérapies par cellules CAR-T dans le panier de soins et services. Le Programme québécois de cancérologie a confié la responsabilité de ce réseau au CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal.

Ressources

L'utilisation de ces thérapies demande une grande expertise, notamment pour la gestion des événements indésirables tels que le SRC, la neurotoxicité et les cytopénies, qui peuvent parfois nécessiter une prise en charge à l'unité des soins intensifs. Bien que l'administration des thérapies par cellules CAR-T se fasse généralement sans heurt, quelques éléments peuvent éventuellement complexifier la gestion des ressources consacrées à ces traitements. D'abord, alors que le tisa-cel est la 1^{re} thérapie par cellules CAR-T évaluée à des fins de remboursement, 2 autres thérapies par cellules CAR-T ont depuis reçu des recommandations favorables d'inscription pour le traitement du LGCB, et certains aussi pour la leucémie lymphoblastique aiguë chez l'adulte et le lymphome à cellules du manteau. À ces produits pourraient ensuite s'ajouter de nouveaux traitements par cellules CAR-T en cours de développement ou d'évaluation pour le traitement d'autres types de cancer, ou pour des intentions de traitement plus précoces, ce qui est susceptible d'entraîner une forte augmentation de la demande concernant ce type de thérapie. Et bien que les équipes cliniques des centres désignés soient déjà formées, des particularités propres à chaque nouvelle thérapie par cellules CAR-T peuvent également impliquer des apprentissages additionnels. Ensuite, un important défi organisationnel concerne la gestion des ressources allouées à l'administration des cellules CAR-T, dont la demande peut varier fortement au fil du temps. Alors que le partage de certaines ressources avec les centres de greffe permet globalement d'optimiser l'expertise et l'utilisation des ressources, il est possible que les périodes de haute demande imposent une contrainte logistique dans l'offre continue des soins et services. Le tisa-cel offre une certaine flexibilité par son

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

administration en clinique externe, mais il importe tout de même que le nombre et la capacité des centres désignés soient ajustés conséquemment au fil de l'évolution des besoins des patients de recevoir une thérapie par cellules CAR-T.

Inhibiteurs d'interleukine/cytokine pour le SRC

La survenue d'un SRC nécessite une prise en charge immédiate et adéquate. Cette dernière peut varier d'un centre à l'autre, mais repose largement sur l'utilisation du tocilizumab, inhibiteur de l'interleukine-6. Aux États-Unis, la FDA a approuvé en septembre 2017 l'utilisation du tocilizumab pour le traitement du SRC à la suite de l'administration d'un traitement par cellules CAR-T. Santé Canada a fait de même en 2019 en octroyant une indication pour « le traitement du syndrome de libération de cytokines (SLC) sévère ou potentiellement mortel causé par les lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (lymphocytes T-CAR), chez des populations de patients spécifiques chez qui l'usage de produits à base de lymphocytes T-CAR est autorisé ». Au Québec, aucune évaluation n'a été faite sur son utilisation dans la prise en charge des symptômes du SRC pour le moment.

Accessibilité

Diverses contraintes d'accessibilité d'ordre géographique, financier et organisationnel, non négligeables, peuvent affecter le patient qui requiert l'administration d'une thérapie par cellules CAR-T, ainsi que ses proches (Maschke 2017). En 1^{er} lieu, le nombre limité de centres pouvant administrer le tisa-cel peut compliquer l'accès au traitement de certains patients ne demeurant pas à proximité. Il faut, entre autres, considérer que non seulement certains patients et leurs proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins 4 semaines après l'injection des cellules CAR-T. En 2^e lieu, les dépenses associées à cette situation peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant, et donc favoriser les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre (Imbach 2018). Enfin, l'administration du traitement en temps opportun pourrait être compromise en raison du délai de fabrication des cellules CAR-T et du risque de dégradation de l'état de santé pendant cette période empêchant les patients de le recevoir.

Perspective du clinicien

Les cliniciens font état des ressources limitées disponibles pour l'administration et la surveillance des thérapies par cellules CAR-T en général. Ils expliquent que les unités de thérapie cellulaire, regroupant les thérapies par cellules CAR-T, mais également les greffes de cellules souches hématopoïétiques autologues et allogéniques, fonctionnent généralement au maximum de leur capacité. Ils mentionnent que les ressources matérielles, par exemple les lits d'hospitalisation, sont disponibles, mais que les contraintes concernent surtout les ressources humaines, notamment le manque d'infirmières formées en hématologie pour couvrir tous les lits dans certaines périodes critiques. Ils soulignent que la gestion de la thérapie cellulaire constitue un défi logistique continu et s'attendent à ce que les enjeux deviennent plus importants avec la venue des nouveaux traitements par cellules CAR-T ainsi que des nouvelles indications. Ils soulignent l'importance que de nouveaux centres soient désignés pour l'administration des thérapies par cellules CAR-T afin de pouvoir répondre à la future demande.

Les cliniciens témoignent qu'il est arrivé à quelques occasions que des patients résidant à Montréal soient référés à l'extérieur de la ville pour recevoir leur autoGCSH, à cause d'une surcharge de patients dans le centre référent. À cet égard, les cliniciens soulignent l'avantage logistique de pouvoir administrer le tisa-cel dans un contexte externe, soit une clinique de jour spécialisée en hématologie-oncologie. Malgré cela, le

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

centre doit toujours disposer d'un lit vacant supplémentaire pour pouvoir accueillir les patients en cas de complication (SRC, neurotoxicité, neutropénie fébrile, etc.).

Sur l'enjeu géographique, les cliniciens ont fait remarquer que les patients vivant en région éloignée des grands centres sont référés à Montréal ou à Québec pour recevoir les traitements par cellules CAR-T inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Les cliniciens expliquent que les patients vivant en région éloignée des centres désignés de thérapies par cellules CAR-T acceptent de se déplacer dans les centres de référence pour recevoir ces thérapies spécialisées. Très rares sont les cas dans lesquels les patients auraient refusé la thérapie en raison d'enjeux géographiques. La nécessité d'établir de nouveaux contacts entre les équipes des centres en région éloignée des grands centres et celles des centres désignés de thérapies par cellules CAR-T, qui sont parfois moins habituées de collaborer directement, peut cependant parfois prendre du temps et pourrait expliquer la plus faible utilisation des thérapies par cellules CAR-T que celle attendue initialement. Il apparaît également que les centres désignés administrent un certain volume du traitement par cellules CAR-T à des patients provenant d'une autre province. Finalement, les cliniciens ne rapportent aucun enjeu quant aux taux de réussite de fabrication du tisa-cel actuellement. Ils jugent tout de même, comme lors des précédentes évaluations, que l'accès à plus d'une option de thérapies par cellules CAR-T est nécessaire pour assurer la continuité des soins en temps opportun, surtout considérant la hausse du nombre de patients à traiter, hausse attendue du fait de telles thérapies.

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques. Les auteurs recommandent l'élaboration d'un guide provincial pour faciliter et uniformiser la gestion des effets indésirables typiques des thérapies par cellules CAR-T, mais aussi des anticorps bispécifiques, à savoir la gestion des SRC et des neurotoxicités.

Analyse d'impact budgétaire

Lors de son évaluation antérieure ([INESSS 2019](#)), l'impact budgétaire de l'inscription de Kymriah^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* avait été estimé dans la perspective d'un système public de soins de santé et des services sociaux. Cette estimation et l'impact brut réel observé à ce jour sur le budget des établissements de santé sont présentés dans le tableau suivant.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Kymriah^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB R/R (INESSS)

Perspective du système public de soins de santé et de services sociaux		2019-2020	2020-2021	2021-2022	Total	2022-2023
INESSS (ESTIMATIONS 2019)	Nombre de personnes	64	68	78	210 ^a	s. o.
	Impact brut	\$	\$	\$	\$	s. o.
	Impact net ^b	\$	\$	\$	\$	s. o.
	Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^c			56 234 912 \$	s. o.
		Scénario supérieur ^d			123 457 780 \$	s. o.
INESSS (OBSERVATIONS 2024)	Nombre de personnes ^e	22	31	21	74 ^f	23
	Impact brut ^{b,e}	10 503 791 \$	14 800 797 \$	10 026 346 \$	35 330 934 \$	10 981 236 \$

LGCB R/R : Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire; s. o. : Sans objet.

a Nombre total de personnes qui auront reçu le traitement sur 3 ans (estimations de 2019).

b Inclut le coût des traitements de transition et de lymphodéplétion. Il inclut aussi le coût des hospitalisations associées à l'administration du traitement, les coûts d'administration externe des chimiothérapies de sauvetage dans le cas d'une récurrence ultérieure, de la gestion des effets indésirables de grade 3 ou 4 (dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B), des visites médicales, des différents tests de laboratoire et des procédures, ainsi que ceux de l'intervention.

c Les estimations étaient réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'un nombre plus faible de patients à traiter annuellement (153, 140 et 141) ainsi que des parts de marché moindres de 15 % (25,5, 29,75 et 34 % sur 3 ans).

d Les estimations étaient réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'un nombre plus important de patients à traiter annuellement (262, 220 et 222) ainsi que des parts de marché plus élevées de 15 % (34,5, 40,3 et 46 % sur 3 ans).

e Notons que l'axicabtagène ciloleucl a également été inscrit à la 2^e année de référence de l'analyse. Ainsi, en prenant en compte le nombre de patients traités par cet autre CAR-T, le nombre de personnes ayant reçu un CAR-T serait plutôt de 22 (2019-2020), 51 (2020-2021) et 57 (2021-2022). Conséquemment, l'impact brut réel total sur le budget des établissements de santé pour l'ensemble des patients ayant reçu un CAR-T sur cette période serait de 64 624 251 \$.

f Nombre total de personnes qui ont reçu le traitement au cours de novembre 2019 à septembre 2022. Cette donnée est tirée de la base de données Canadian Drug Store and Hospital Purchases (CDH) d'IQVIA^{MC}.

Dans le cadre de la réévaluation du tisa-cel, l'INESSS a consulté des cliniciens afin de mieux comprendre le contexte de mise en œuvre ainsi que les éventuels obstacles rencontrés au moment de l'implantation. Ainsi, l'INESSS tente d'expliquer les disparités entre les estimations effectuées en 2019 et les données réelles observées. Les arguments sont rapportés ci-dessous. Rappelons que les estimations réalisées dans le cadre de la 1^{re} évaluation reposaient notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts et que cette approche et ces hypothèses comportent également une part d'incertitude.

- Impact de la COVID-19 : Le tisa-cel a été inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* en octobre 2019, soit quelques mois avant l'éclosion de la pandémie liée au coronavirus SARS-CoV-2. Cet événement a contribué à un ralentissement de l'implantation et à une restriction de la capacité d'administration du tisa-cel.
- Inscription de l'axi-cel : Les estimations réalisées en 2019 ne pouvaient considérer l'arrivée de l'axi-cel sur le marché. En effet, l'axi-cel a été inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* en février 2021, soit dans le courant de la 2^e année de référence de l'analyse. Son utilisation a rapidement surpassé celle du tisa-cel.
- Implantation dans les centres périphériques : Il fut mentionné qu'un certain délai a été observé avant que les centres périphériques soient au fait de l'inscription et de la disponibilité du tisa-cel.

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

Conséquemment, il y a vraisemblablement eu un délai avant le référencement des patients vers les centres désignés.

Limites de l’impact brut réel observé :

Une incertitude persiste quant au nombre de patients ayant reçu un CAR-T (tisa-cel et axi-cel). En effet, la base de données Canadian Drug Store and Hospital Purchases (CDH) d’IQVIA^{MC}, qui a été utilisée pour obtenir le nombre de patients traités, ne permet pas de ventiler les estimations obtenues par indication de traitement. Comme le tisa-cel est aussi indiqué et remboursé pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA), les données extraites incluent également les patients traités pour cette indication. Afin de corroborer ces données et de réduire l’incertitude entourant ce paramètre, l’INESSS a sollicité les centres agréés pour obtenir leurs données d’utilisation à des fins de comparaison. Il a noté une différence inférieure d’environ 10 % du nombre de patients répertoriés.

Impact budgétaire 2024-2026

L’impact budgétaire de la poursuite du remboursement de Kymriah^{MC} au cours des 3 prochaines années et ses principales hypothèses sont présentés dans les tableaux suivants.

Principales hypothèses de l’analyse d’impact budgétaire (INESSS)

Paramètre	Valeurs
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT	
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	96, 96 et 100
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS	
Répartition des parts de marché des CAR-T	
Axicabtagène ciloleucel	72 %
Tisagenlecleucel	28 %
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT	
Coût par personne traitée	
Axicabtagène ciloleucel	523 095 \$
Tisagenlecleucel	■ \$

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

Impacts budgétaires de la poursuite du remboursement de Kymriah^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB R/R (INESSS)

Perspective du système public de soins de santé et de services sociaux		2024	2025	2026	Total
INESSS	Nombre de personnes	27	27	28	82 ^a
	Impact brut	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact brut avec autres composantes du système de santé ^b	12 891 016 \$	12 891 016 \$	13 368 461 \$	39 150 494 \$

LGCB R/R : Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire.

a Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Inclut le coût des traitements de transition et de lymphodéplétion. Il inclut aussi le coût des hospitalisations associées à l'administration du traitement, les coûts d'administration à l'externe de chimiothérapies de sauvetage dans le cas d'une récurrence ultérieure, de la gestion des effets indésirables de grade 3 ou 4, dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B, des visites médicales, des différents tests de laboratoire et des procédures, ainsi que ceux de l'intervention et d'hospitalisation jusqu'à 1 an.

Notons que le marché et le nombre de nouveaux patients à traiter semblent présentement stables, mais que plusieurs éléments pourraient influencer l'impact budgétaire attendu à court ou moyen terme. Ceux-ci sont présentés ci-dessous :

- Inscription récente du tafasitamab (Minjuvi^{MC}) en 2^e intention de traitement : Il a récemment été inscrit (août 2023). Actuellement, l'indication reconnue du tisa-cel spécifie que pour être admissible, un patient doit n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable. Ainsi, advenant qu'un patient reçoive le tafasitamab en 2^e intention de traitement, il deviendrait donc inadmissible au tisa-cel dans une intention ultérieure. Cela aurait pour effet d'éventuellement réduire la population admissible au tisa-cel en 3^e intention de traitement ou plus.
- Inscription potentielle de l'axi-cel en 2^e intention de traitement : Il a fait l'objet d'une recommandation favorable de l'INESSS ([INESSS 2023](#)) pour le traitement du LGCB en 2^e intention de traitement et le ministre a sursis à sa décision. Advenant son inscription, un patient qui le recevrait à cette intention ne serait plus admissible à un CAR-T ultérieurement. Cela aurait pour effet de réduire la population admissible au tisa-cel en 3^e intention de traitement ou plus.
- Inscription potentielle du liso-cel (Breyanzi^{MC}) en 3^e intention de traitement ou plus : Il a fait l'objet d'une recommandation favorable de l'INESSS ([INESSS 2022](#)) pour le traitement du LGCB en 3^e intention ou plus et le ministre a sursis à sa décision. Advenant son inscription, il est vraisemblable que ce CAR-T occuperait une part importante du marché du tisa-cel. Des négociations à l'Alliance pharmaceutique pancanadienne (APP), dont le Québec est membre, ont été conclues dans une lettre d'intention en décembre 2023. Bien que les cliniciens consultés n'aient pas d'expérience clinique de ce produit, selon les données d'efficacité et d'innocuité actuellement disponibles et la possibilité de l'administrer en externe, il serait vraisemblable que le liso-cel soit privilégié pour la quasi-totalité des patients qui recevraient actuellement le tisa-cel advenant son inscription et il pourrait également même être privilégié pour des patients qui recevraient normalement l'axi-cel. À terme, le marché serait vraisemblablement réparti de manière équivalente entre l'axi-cel et le liso-cel.

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

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

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

Valeur thérapeutique

- Le pronostic des personnes atteintes d'un LGCB R/R en 3^e intention de traitement est sombre.
- Les nouvelles données évaluées incluent les résultats d'efficacité et d'innocuité de la mise à jour des analyses de l'étude JULIET, étude de faible niveau de preuve. La durée médiane du suivi est passée d'environ 14 mois à 40, ce qui est jugé suffisant pour réévaluer l'efficacité et l'innocuité du tisa-cel.
- Les résultats d'efficacité suggèrent qu'environ 20 % des patients pourraient être guéris.
- Les résultats d'une comparaison indirecte suggèrent que le tisa-cel prolonge la SG comparativement aux chimiothérapies.
- Les résultats d'efficacité d'études majoritairement rétrospectives en contexte de vie réelle corroborent ceux observés dans l'étude JULIET, avec un profil de toxicité qui semble plus favorable.
- Selon les cliniciens, le tisa-cel est moins efficace que l'axi-cel, mais il est mieux toléré.
- Bien que le profil de toxicité du tisa-cel soit important, il est considéré comme acceptable compte tenu du potentiel de bénéfices qu'il procure et du pronostic des patients à ce stade.

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

- Le tisa-cel est un traitement à dose unique. Son coût d'acquisition est de ■ \$, auquel s'ajoute celui de la leucaphérèse (1 644 \$), de la chimiothérapie de déplétion lymphocytaire (1 028 \$) et du traitement de transition (1 976 \$), pour un coût total de traitement de ■ \$. Ce dernier est supérieur à celui des régimes d'immunochimiothérapies.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour réévaluer l'efficience du tisa-cel comparativement aux différentes chimiothérapies de sauvetage. En considérant les nouvelles données d'efficacité du tisa-cel de la dernière mise à jour de JULIET et en conservant les coûts et les hypothèses retenus lors de son évaluation antérieure, le RCUI obtenu est de 123 223 \$/QALY gagné. En mettant également à jour les coûts et certaines hypothèses de la 1^{re} évaluation, le RCUI est alors de 119 691 \$/QALY gagné. Ces RCUI sont inférieurs à celui jugé optimiste lors de son évaluation antérieure (174 508 \$).
- Pour atteindre les seuils d'efficience de 50 000 \$ et de 100 000 \$/QALY gagné, le prix de vente de tisa-cel devrait être réduit d'au moins 54 % et 17 %, respectivement.
- Ces résultats d'efficience sont empreints d'incertitude étant donné que l'analyse repose sur les données issues d'une comparaison indirecte présentant plusieurs limites.

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

- Il y a une disparité d'accès au tisa-cel entre les régions du Québec. Le nombre limité de centres pouvant administrer le tisa-cel ainsi que le fait que les patients doivent rester plus de 4 semaines près du centre peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant pour des patients vivant loin d'un centre désigné, notamment ceux disposant de moins de moyens financiers.
- Les traitements par cellules CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, par du personnel formé et encadré par un protocole rigoureux. Les cliniciens consultés

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

jugent que ce constat est rassurant quant à la sélection des patients qui recevront le traitement et à la gestion des effets indésirables.

- Le tisa-cel peut être administré en externe, contrairement à l'axi-cel, en raison de son profil d'innocuité plus favorable.
- Certains de ces centres désignés fonctionnent actuellement au maximum de leur capacité.
- L'inscription du tisa-cel a engendré des coûts de 35,3 M\$ sur le budget des établissements au cours des 3 premières années suivant son inscription. Soixante-quatorze patients ont été traités au cours de cette période. Ces résultats sont inférieurs à ce que l'INESSS avait estimé lors de son évaluation antérieure en 2019 (94,5 M\$ sur 3 ans). Selon l'INESSS, l'impact de la COVID-19, l'inscription de l'axi-cel ainsi que les délais d'implantation dans les centres périphériques peuvent expliquer cette différence.
- La poursuite du remboursement du tisa-cel engendrerait des coûts de 39,1 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des 3 prochaines années, et ce, pour le traitement de 82 patients.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis de maintenir l'inscription de Kymriah^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 3^e intention ou plus du lymphome à grandes cellules B (LGCB).

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

Motifs de la position unanime

- Bien que les données reposent principalement sur un faible niveau de preuve, les membres conviennent que les résultats rapportés concernant le tisa-cel sont cliniquement importants, y compris un potentiel curatif pour certains patients. De plus, les résultats de vie réelle en contexte québécois reproduisent ceux de l'étude JULIET, ce qui est jugé rassurant.
- Les membres jugent que, bien qu'associé à des toxicités importantes, le profil d'innocuité du tisa-cel semble acceptable compte tenu du pronostic sombre de la maladie et du fait que son profil de toxicité est plus favorable comparativement à celui-ci de l'axi-cel, selon l'expérience des cliniciens consultés.
- Dans un contexte de ressources limitées, les membres émettent de nombreuses préoccupations, partagées par les cliniciens consultés, quant à la capacité des centres spécialisés désignés pour l'administration des thérapies par cellules CAR-T à absorber la charge de patients supplémentaires advenant l'inscription de nouvelles thérapies par cellules CAR-T ou l'ajout de nouvelles indications pour de telles thérapies.
- Bien que le rapport entre le coût et l'efficacité nouvellement mesuré soit plus favorable que celui estimé lors de son évaluation antérieure, les membres estiment que le tisa-cel demeure une option de traitement non efficiente à ce prix de vente. De plus, son incidence budgétaire demeure élevée. De fait, ils estiment que l'atténuation de son fardeau économique devrait être maintenue.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la poursuite du remboursement de Kymriah^{MC} constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation demeurerait encadrée par une indication reconnue et si le fabricant continuait de participer à l'atténuation du fardeau économique.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ahmed N, Wesson W, Mushtaq MU, et coll.** Patient Characteristics and Outcomes of Outpatient Tisagenlecleucel Recipients for B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jul;29(7):449.e1-449.e7.
- **Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et coll.** A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* 2022 Oct;28(10):2145-54.
- **Benoit A, B Boies MH, Déry N, et coll.** CAR T-Cells for the Treatment of Refractory or Relapsed Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center Retrospective Canadian Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(3):203-10.
- **Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, et coll.** Validation of the functional assessment of cancer therapy–lymphoma (FACT-LYM) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;112(11):2376.
- **Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et coll.** Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174(1):43-56.
- **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll.** 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, Horning SJ, Coiffier B, et coll.** Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244
- **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et coll.** Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2023.* Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2023. Disponible : <http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2023-FR>
- **Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et coll.** Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017 Oct 19;130(16):1800-1808.
- **Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et coll.** Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-90.
- **Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et coll.** Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4462-9.
- **Goto H, Kitawaki T, Fujii N, et coll.** Safety and efficacy of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: the first real-world evidence in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2023 Jun;28(6):816-26.
- **Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, et coll.** Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol.* 2013;162(2):229-39.
- **Haute Autorité de santé (HAS).** KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules, dispersion cellulaire pour perfusion, Réévaluation à la demande de la CT. France. Septembre 2023. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20262_KYMRIA_LDGCB_PIC_REEV_AvisDef_CT20262.pdf
- **Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, et coll.** Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2021 May;10(10):3214-23.
- **Imbach, Kathleen J, Arjun Patel, et coll.** 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).** Breyanzi^{MC} - Lymphome à grandes cellules B. Québec, Qc : INESSS;2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2022/Breyanzi_2022_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Columvi^{MC} - Glofitamab pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS;2024. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2024/Columvi_2024_02.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Kymriah^{MC} - Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Avis_Kymriah_LDGC.B.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Kymriah^{MC} et Yescarta^{MC} (lymphome grandes cellules B). Québec, Qc : INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Kymriah_Yescarta_2021_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Yescarta^{MC} - Axicabtagène ciloleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS;2023. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2023/Yescarta_LGCB_2023_05.pdf
- **Landsburg DJ, Frigault M, Heim M, et coll.** Real-World Outcomes for Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (aBNHL) Treated with Commercial Tisagenlecleucel: Subgroup Analyses from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry. *Blood* 2022;140(Supplement 1):1584–87.
- **Landsburg DJ, Heim M, Moskop A, et coll.** Durable Efficacy and Manageable Safety in Patients Age ≥ 75 Years with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel in the Real-World Setting. *Blood* 2023;142(Supplement 1):3496.
- **Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ.** Breakthrough Cancer Treatments Raise Difficult Questions. *Health Aff (Millwood)*. 2017 Oct 1;36(10):1698-1700.
- **Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et coll.** Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(4):629-37.
- **Maziarz RT, Zhang J, Yang H, et coll.** Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(8):2536-47.
- **Myit S et Lovey P.-Y.** Lymphomes B de haut grade selon la classification OMS 2017 des tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes. 2018. Disponible à : https://www.hopitalduvalais.ch/fileadmin/files/professionnels/ICH/caduceus/2018-04-Lymphome_B_haut_grade_F.pdf
- **Registre québécois du cancer (RQC).** Statistiques du Registre québécois du cancer. 19 janvier 2024. [En ligne. Page consultée le 19 janvier 2024 Disponible à : [Statistiques du Registre québécois du cancer | Gouvernement du Québec \(quebec.ca\)](https://www.gouvernement.qc.ca/statistiques-du-registre-quebecois-du-cancer).
- **Rosenquist R, Beà S, Du MQ, et coll.** Genetic landscape and deregulated pathways in B-cell lymphoid malignancies. *J Intern Med* 2017;282(5):371-94.
- **Salles G, Duell J, González Barca E, et coll.** Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):978-88.
- **Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et coll.** Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45-56.
- **Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et coll.** Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377(26):2545-54.
- **Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et coll.** Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021(10):1403-15.
- **Sehn LH, Gascoyne RD.** Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015;125(1):22-32.
- **Sehn LH, Salles G.** Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):842-58.

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

- **Swigris JJ, Brown KK, Behr J, et coll.** The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med.* 2010;104(2):296-304.
- **Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et coll.** 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):216-21.
- **Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et coll.** 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.
- **Verdun N, Marks P.** Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med.* 2024;390(7):584-6.
- **Webster K, Cella D, Yost K.** The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

LIBTAYO^{MC}

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en mai 2024

Marque de commerce : Libtayo

Dénomination commune : Cémipлимab

Fabricant : SanofiAven

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 50 mg/ml (7 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Libtayo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* en association avec la chimiothérapie pour le traitement de 1^{re} intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique ne présentant aucune mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ni aucun réarrangement du gène *ALK* ou *ROS1*, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le prescripteur devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale du traitement par le cémipлимab est de 36 cycles de 21 jours.

Il est à noter que le cémipлимab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 s'il a été administré pour le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer du poumon au stade précoce ou après une chimioradiothérapie pour un cancer du poumon au stade localement

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

avancé et inopérable. Dans le cas présent, l'échec est défini par la récurrence ou une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'un hémato-oncologue, de pneumologues et d'un pharmacien, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer du poumon, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cémiplimab est un anticorps monoclonal humanisé, à haute affinité, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1). Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire par l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. L'interaction entre le récepteur PD-1, exprimé sur les lymphocytes, et ses ligands (PD-L1 et 2), exprimés par les cellules tumorales, inhibe l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. Ainsi, en se liant au PD-1, le cémiplimab inhibe l'interaction entre PD-1 et PD-L1/2, ce qui induit l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et la réactivation de l'immunité antitumorale. Ce médicament s'administre par perfusion intraveineuse (I.V.) toutes les 3 semaines.

Le cémiplimab est indiqué notamment « en association avec une chimiothérapie à base de platine pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) dont les tumeurs sont exemptes d'aberrations génomiques EGFR, ALK ou ROS1 et qui : est localement avancé, ne peut être réséqué par chirurgie ou traité par une technique de chimioradiothérapie définitive, ou est métastatique ». Il est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané, et sa valeur thérapeutique a récemment été reconnue par l'INESSS en monothérapie pour le traitement de 1^{re} intention des personnes atteintes d'un CPNPC exprimant $\geq 50\%$ de cellules tumorales PD-L1 positives ([INESSS 2022a](#)). Pour cette dernière indication, la décision du ministre est en sursis.

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

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Libtayo^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la 1^{re} cause de décès par cancer au Québec (SCC 2023). Le Registre québécois du cancer estime que 11 442 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec en 2023 ([Registre québécois du cancer 2023](#)). Dans 98 % des cas, le cancer du poumon survient chez des personnes âgées de 50 ans ou plus (SCC 2023).

Le CPNPC représente environ 88 % des cancers du poumon. Il se subdivise en 3 sous-types histologiques : le carcinome non épidermoïde (ou adénocarcinome) (48 % de tous les cancers du poumon), le carcinome épidermoïde (20 % des cas) et le carcinome à grandes cellules (1 % des cas) (SCC 2020). Au Canada, environ la moitié des patients atteints d'un CPNPC sont diagnostiqués au stade métastatique (SCC 2020). Avec l'arrivée de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la dernière décennie, notamment l'immunothérapie et les thérapies ciblées, le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, varie de 15 à 50 % chez les personnes admissibles à ces traitements (NCCN 2024).

Le traitement du CPNPC au stade localement avancé non résécable et non traitable par la chimioradiothérapie définitive ou métastatique consiste en une thérapie systémique, à visée palliative. Actuellement, il est personnalisé en fonction de l'analyse histologique de la tumeur et de la présence de variants pathogènes (notamment, la mutation activatrice de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique [EGFR] ou le réarrangement du gène *ALK* [kinase des lymphomes anaplasiques] ou du proto-oncogène 1 c-ROS [*ROS1*]). En l'absence de ces variants pathogènes, c'est l'expression tumorale du PD-L1 qui détermine l'orientation thérapeutique ([INESSS 2023a](#)). Selon l'expérience clinique au Québec, environ 1/3 des patients présentent respectivement des niveaux d'expression tumorale du PD-L1 nul (< 1 %), faible (1-49 %) et élevé (≥ 50 %). Les options thérapeutiques peuvent aussi dépendre des traitements reçus plus tôt au cours de la maladie, entre autres en contexte adjuvant ou néoadjuvant.

Le pembrolizumab (Keytruda^{MC}) en monothérapie, anticorps dirigé contre le récepteur PD-1, représente le traitement standard en 1^{re} intention lorsque la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %. Une chimiothérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) peut également être ajoutée, et ce, dans 10 à 20 % des cas, selon les cliniciens consultés. Lorsque < 50 % des cellules tumorales expriment le PD-L1, le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine est privilégié au Québec. Il est associé au pemetrexed lorsque l'histologie est non épidermoïde ou au paclitaxel dans le cas où l'histologie est de type épidermoïde. Une fois terminé le traitement combiné avec la chimiothérapie de platine, le pembrolizumab est poursuivi pour tous les patients jusqu'à la progression de la maladie, pour un maximum de 24 mois. Il est combiné à un traitement d'entretien par pemetrexed lorsque l'histologie est non épidermoïde. L'association nivolumab (Opdivo^{MC})/ipilimumab (Yervoy^{MC}) et une chimiothérapie à base d'un sel de platine constitue une option additionnelle pour les patients dont < 1 % des cellules tumorales expriment le PD-L1 ou dont le CPNPC est de type épidermoïde ([INESSS 2022b](#)). En présence d'une contre-indication à l'immunothérapie, le traitement consiste en un doublet de chimiothérapies à base d'un sel de platine combiné avec le pemetrexed, la gemcitabine, la vinorelbine ou le paclitaxel. À la progression de la maladie et selon le traitement administré en 1^{re} intention, les options de traitements subséquents comprennent une chimiothérapie (doublet à base d'un sel de platine et de

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

docetaxel, pemetrexed ou vinorelbine) et, plus rarement, une immunothérapie (atézolizumab, nivolumab ou pembrolizumab si PD-L1 ≥ 1 %) ([INESSS 2023a](#)).

Besoin de santé

Les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie curative et chez eux, le pronostic est sombre. Malgré l'arrivée récente de nouveaux traitements à base d'immunothérapie, il demeure qu'une majorité de patients ne répondent pas à ces traitements. Par conséquent, le besoin de santé est considéré comme partiellement comblé. Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie et procurer de meilleurs taux de réponse, tout en maintenant ou en améliorant la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés et s'administrer de façon potentiellement plus aisée.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude EMPOWER Lung-3 partie 2 (Gogishvili 2022, Makharadze 2023a), complétée par des données de qualité de vie (Makharadze 2023b), est retenue pour l'évaluation. Des résultats de l'étude EMPOWER Lung-3 partie 1, rapportés dans différentes sources (EMA 2023, HAS 2024), mais n'ayant pas fait l'objet d'une publication spécifique, ont également été considérés. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée soumise par le fabricant.

Étude EMPOWER Lung-3 partie 2

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du cémiplimab ou du placebo à une chimiothérapie à base d'un sel de platine. La partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3 a été introduite à la suite d'un amendement du protocole de la partie 1; les 2 parties sont considérées comme des études distinctes. La partie 2 a été réalisée sur 466 adultes atteints d'un CPNPC au stade IIIB, IIIC ou IV épidermoïde ou non épidermoïde; ceux au stade IIIB ou IIIC ne devaient pas être admissibles à une chimioradiothérapie définitive ni à une résection chirurgicale. Pour être admis, les patients devaient n'avoir jamais reçu de traitement à ces stades de la maladie et avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. De plus, la tumeur devait être exempte des variants pathogènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*. La répartition aléatoire (2:1) a été réalisée avec stratification selon le niveau d'expression du PD-L1 (≥ 50 %, 1-49 %, < 1 %) et l'histologie (épidermoïde ou non épidermoïde). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par cycle de 21 jours et par voie I.V., le cémiplimab ou le placebo en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine au choix des investigateurs, parmi les 4 schémas suivants :

- Paclitaxel 200 mg/m² + carboplatine à une aire sous la courbe (ASC) de 5 ou 6 mg/ml/min;
- Paclitaxel 200 mg/m² + cisplatine 75 mg/m²;
- Pemetrexed 500 mg/m² + carboplatine ASC 5 ou 6 mg/ml/min;
- Pemetrexed 500 mg/m² + cisplatine 75 mg/m².

Le cémiplimab était administré à la dose de 350 mg tous les 21 jours, et poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou un maximum de 108 semaines (36 cycles), tandis que les régimes de chimiothérapies étaient administrés pour un total de 4 cycles. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou, dans le cas des chimiothérapies, la dose pouvait être modifiée. Le retraitement par le cémiplimab n'était pas prévu au protocole. La permutation des groupes n'était pas permise. À la

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

progression confirmée de la maladie, les patients recevant le cémiplimab/chimiothérapie pouvaient poursuivre le cémiplimab selon le jugement des investigateurs et à certaines conditions.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale (SG). Les paramètres secondaires clés sont la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO), évalués par un comité indépendant, selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) (Eisenhauer 2009). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la SG, la SSP et le TRO ont été testés selon une approche hiérarchisée. Deux analyses intermédiaires et 1 analyse finale étaient planifiées pour la SG, avec un ajustement prévu pour tenir compte de la multiplicité des analyses selon la méthode O'Brien Fleming. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude EMPOWER Lung-3 partie 2 (Gogishvili 2022, Makharadze 2023a)

Paramètre d'évaluation	Cémiplimab/chimiothérapie (n = 312)	Placebo/chimiothérapie (n = 154)	RRI ou RC (IC95 %); valeur p
2^e analyse intermédiaire (suivi médian de 16,3 mois)			
Survie globale médiane	21,9 mois	13,0 mois	0,71 ^a (0,53 à 0,93) p = 0,014 ^{b,c}
Survie sans progression médiane ^d	8,2 mois	5,0 mois	0,56 ^a (0,44 à 0,70) p < 0,0001 ^e
Taux de réponse objective ^{d,f}	43,3 %	22,7 %	2,68 ^g (1,72 à 4,19) p < 0,0001
Durée médiane de la réponse ^{d,h,i}	n = 135 15,6 mois	n = 35 7,3 mois	nd
Mise à jour^j (suivi médian de 28,4 mois)			
Survie globale médiane	21,1 mois	12,9 mois	0,65 ^a (0,51 à 0,82)
Survie sans progression médiane ^{c,d}	8,2 mois	5,5 mois	0,55 ^a (0,44 à 0,68)
Taux de réponse objective ^{d,f}	43,6 %	22,1 %	2,82 ^g (1,80 à 4,41)
Durée médiane de la réponse ^{d,h}	n = 136 16,4 mois	n = 34 7,3 mois	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Rapport des risques instantanés.

b Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,01631.

c Conformément au plan statistique, cette analyse intermédiaire devient l'analyse principale et un comité indépendant a recommandé la levée de l'insu.

d Selon le comité indépendant.

e Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.

f Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) (Eisenhauer 2009).

g Rapport de cotes.

h Parmi les sujets ayant obtenu une réponse tumorale objective.

i Paramètre exploratoire en l'absence d'ajustement lié à la multiplicité des analyses.

j Les résultats de cette mise à jour sont tous descriptifs.

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

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique (phase III, double insu, à répartition aléatoire, multicentrique).
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable.
- La stratification effectuée comprend des éléments jugés pertinents. De plus, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes cémiplimab/chimiothérapie et placebo/chimiothérapie, sauf en ce qui concerne la proportion d'hommes (85,9 % contre 79,9 %) et de femmes (14,1 % contre 20,1 %), de même que la proportion de fumeurs actuels (55,4 % contre 48,7 %) et d'anciens fumeurs (30,8 % contre 35,7 %). Cela est somme toute peu susceptible d'influencer les résultats.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires clés sont jugés adéquats dans le contexte du CPNPC localement avancé ou métastatique. L'interprétation des résultats sur la SG peut toutefois être affectée par la présence de traitements subséquents dans les 2 groupes.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée du suivi est suffisante pour l'appréciation des résultats médians relatifs au paramètre principal, compte tenu du caractère avancé de la maladie.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats par les cliniciens consultés.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 63 ans, 83,9 % sont des hommes, 14,4 % n'ont jamais fumé et respectivement 14,8 % et 84,3 % ont un ECOG de 0 ou 1. Un total de 42,9 % des patients présentaient une histologie épidermoïde et 57,1 %, une histologie non épidermoïde, tandis que 6,7 % des patients présentaient des métastases cérébrales. La majorité des participants étaient d'emblée à un stade IV à l'inclusion (85,2 %). Les niveaux d'expression tumorale du PD-L1 étaient répartis comme suit : 29,8 % avaient un PD-L1 < 1 %, 37,6 % de 1 à 49 % et 32,6 % ≥ 50 %. Il est à noter que peu de femmes ont été incluses dans l'étude (16,1 %), ce qui constitue une limite pour l'interprétation des résultats de ce sous-groupe.
- De l'avis des cliniciens consultés, quelques différences sont à noter entre la population étudiée et celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, notamment quant à la répartition d'hommes et de femmes incluse (plus de femmes seraient à traiter au Québec), au statut tabagique (davantage de fumeurs sont inclus), à la présence plus faible de patients avec métastases cérébrales, à la présence plus élevée de patients au stade IIIB/C et à la répartition selon l'histologie, qui diffère de celle qui serait attendue. De plus, l'âge médian est inférieur à ce qui serait observé au Québec, mais similaire à celui d'autres études en CPNPC. L'impact net de ces différences sur les résultats est inconnu, mais les cliniciens estiment peu probable qu'il soit significatif, considérant le devis à répartition aléatoire et à double insu. Elles suscitent tout de même une certaine incertitude quant à la transposabilité des résultats dans la population québécoise.
- Une certaine proportion de patients dans les 2 groupes avec une histologie non épidermoïde a reçu une chimiothérapie à base de paclitaxel (■ % pour le groupe cémiplimab/chimiothérapie et ■ % pour le groupe placebo/chimiothérapie), ce qui ne correspond pas à la pratique au Québec, où ces patients auraient reçu le pemetrexed et l'entretien subséquent en raison des bénéfices qui y sont

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

associés. Cela engendre un doute quant à la transposabilité des résultats dans la population au Québec.

- Peu de patients dans les 2 groupes ont reçu des traitements systémiques subséquents, soit 17 % dans le groupe cémiplimab/chimiothérapie et 22 % dans le groupe placebo/chimiothérapie. Les cliniciens consultés ont indiqué que ces proportions seraient nettement plus élevées dans le contexte de traitement au Québec. En outre, davantage de patients auraient reçu une immunothérapie en 2^e intention dans le groupe placebo/chimiothérapie que ce qui est observé dans l'étude. Par conséquent, la fréquence et la nature des traitements subséquents administrés dans l'étude, qui ne sont pas représentatifs de la pratique au Québec, occasionnent une certaine incertitude quant à l'interprétation des résultats relatifs à la SG et pourraient désavantager le groupe placebo/chimiothérapie. De plus, un total de 105 patients (33,7 %) du groupe cémiplimab/chimiothérapie dont la maladie a progressé pendant le traitement ont poursuivi cette immunothérapie, et ce, pour une durée inconnue, ce qui n'est pas une pratique aussi fréquemment effectuée dans la province. L'impact de cette poursuite sur les résultats n'est pas connu, mais les cliniciens consultés jugent peu probable que les patients aient été avantagés par cette pratique.
- Le choix d'un placebo en association avec le doublet de chimiothérapie comme comparateur est déploré par l'INESSS. Dans le contexte actuel, le doublet de chimiothérapie est très rarement utilisé pour cette indication au Québec et n'est plus recommandé par la plupart des lignes directrices (NCCN, Singh 2023). Au moment de l'amendement introduisant la partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3, les résultats des études KEYNOTE 189 et KEYNOTE 407 étaient connus, et certaines agences réglementaires, notamment la FDA, avaient déjà approuvé ces thérapies. De surcroît, le pembrolizumab en monothérapie pour les patients avec un niveau d'expression du PD-L1 ≥ 50 % était quant à lui déjà établi en tant que standard de traitement pour cette population, et inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* bien avant l'ajout de la partie 2 ([INESSS 2017](#)). Ainsi, l'INESSS considère qu'un comparateur plus actuel, en l'occurrence, l'association pembrolizumab/chimiothérapie, aurait été plus pertinent et qu'une étude avec ce comparateur aurait été réalisable.

Les résultats obtenus lors de la 2^e analyse intermédiaire, après un suivi médian de 16,3 mois, montrent que l'ajout du cémiplimab à la chimiothérapie prolonge de façon statistiquement significative la SG. La réduction du risque de décès s'élève à 29 %. Toutefois, le bénéfice observé n'est pas uniforme dans tous les sous-groupes, notamment ceux constitués de patients ayant un PD-L1 < 1 %, de femmes ou de non-fumeurs. Qui plus est, dans ces 3 sous-groupes, bien que statistiquement non significatifs, les rapports des risques instantanés (RRI) sont en faveur du groupe placebo/chimiothérapie. Cependant, ces analyses demeurent exploratoires et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du manque de puissance et de l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses. Elles suscitent tout de même une certaine incertitude quant au bénéfice de l'ajout du cémiplimab à la chimiothérapie pour ces populations, notamment dans le sous-groupe avec PD-L1 < 1 %, lequel est stratifié et contient 139 patients (29,8 % de la population totale), puisqu'il existe une certaine rationnelle scientifique soutenant un effet moindre dans cette population en raison du mécanisme d'action du cémiplimab.

Notons que le gain en faveur du cémiplimab/chimiothérapie sur la SG dans l'ensemble de la population est corroboré par les résultats de l'analyse finale planifiée, après un suivi de 28,4 mois. Dans cette même mise à jour, les RRI dans les 3 sous-groupes précités demeurent près de la valeur de 1 et non statistiquement significatifs, mais, cette fois-ci, en faveur du groupe cémiplimab/chimiothérapie.

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

Quant à la SSP, les résultats obtenus montrent que l'association cémiplimab/chimiothérapie a retardé la progression de la maladie de 3,2 mois par rapport au groupe placebo/chimiothérapie. Ce résultat est statistiquement significatif et corroboré par l'évaluation des investigateurs. En outre, davantage de patients ont obtenu une réponse tumorale objective dans le groupe cémiplimab/chimiothérapie que dans le groupe placebo/chimiothérapie, soit une différence de 20,6 % en faveur du traitement étudié. Sur ces 2 paramètres, les résultats de l'analyse finale indiquent que les bénéfices observés lors de l'analyse principale se sont maintenus au fil du temps. Par ailleurs, bien que l'ensemble des résultats de la population globale semblent d'ampleur cliniquement significative, rappelons qu'ils ont été obtenus par rapport à un comparateur non pertinent en pratique clinique.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, après un suivi de 28,4 mois, des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 96,5 % des patients du groupe cémiplimab/chimiothérapie et 94,8 % de ceux du groupe placebo/chimiothérapie. Les plus fréquents dans le groupe cémiplimab/chimiothérapie étaient l'anémie (45,8 % contre 39,9 %), l'alopécie (37,2 % contre 43,8 %), les nausées (25,3 % contre 16,3 %), l'hyperglycémie (18,3 % contre 11,8 %), l'élévation de l'alanine aminotransférase (17,6 % contre 15,0 %) et la diminution de l'appétit (17,6 % contre 12,4 %). Les toxicités de grade 3 ou plus ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe cémiplimab/chimiothérapie comparativement au groupe placebo/chimiothérapie (48,7 % contre 32,7 %); les plus communs ont été l'anémie (10,9 % contre 6,5 %), les neutropénies (6,4 % contre 5,9 %), les thrombocytopénies (3,2 % contre 1,3 %) et la fatigue (2,9 % contre 0,7 %). Les effets indésirables immunologiques sont survenus chez ■ % des participants du groupe cémiplimab/chimiothérapie et ■ % des patients recevant le placebo/chimiothérapie, dont, respectivement, ■ % et ■ % étaient de grade ≥ 3. Une proportion plus élevée de patients dans le groupe cémiplimab/chimiothérapie ont nécessité une interruption temporaire du traitement (■ % contre ■ %) ou ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (6,1 % contre 4,6 %). Le profil d'innocuité du cémiplimab/chimiothérapie est donc défavorable comparativement au placebo/chimiothérapie, mais attendu dans le cas d'une combinaison immunothérapie/chimiothérapie.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie non publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude EMPOWER-Lung 3 partie 2 (Makharadze 2023b). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30) complété par le *Quality-of-life-Lung Cancer module 13* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) sont reconnus et validés. Ils ont été remplis au début de l'étude, puis au jour 1 de chaque cycle pour les 6 premiers cycles et, enfin, tous les 3 cycles. Jusqu'au cycle 21, plus de 90 % des patients évaluable dans les 2 groupes ont répondu aux 2 questionnaires. Notons toutefois que le nombre de patients évaluable s'amointrit à chaque cycle, particulièrement pour ceux du groupe placebo/chimiothérapie, dans lequel moins de 20 participants ont répondu aux questionnaires à partir du cycle 18. Les résultats suggèrent que les patients du groupe cémiplimab/chimiothérapie ont maintenu une qualité de vie similaire à celle rapportée par les patients du groupe chimiothérapie, puisque les différences remarquées dans les différentes échelles n'ont jamais excédé la différence minimale cliniquement significative. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée par la nature exploratoire des analyses et par le faible nombre de participants, particulièrement dans le groupe placebo/chimiothérapie.

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

Étude EMPOWER Lung-3 partie 1

La partie 1 de l'étude EMPOWER Lung-3 est un essai de phase III multicentrique, à devis ouvert, à répartition aléatoire et incluant 323 patients. Il visait à comparer l'efficacité et l'innocuité des associations cémiplimab/ipilimumab/chimiothérapie et cémiplimab/chimiothérapie à celles de la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un CPNPC sans variants pathogènes et avec un niveau d'expression du PD-L1 < 50 %. Le paramètre d'évaluation principal était la SG. Les résultats de la comparaison d'intérêt pour le dossier, soit le cémiplimab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, n'ont pas été publiés et ont été tirés des rapports de l'*European Medicines Agency* (EMA) (EMA 2023) et de la Haute Autorité de Santé (HAS) (HAS 2024). Sur la base des données consultées, cette étude n'est pas parvenue à mettre en évidence un bénéfice sur la SG en faveur du cémiplimab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule dans la population présentant un niveau d'expression tumorale du PD-L1 < 50 %, laquelle correspond majoritairement à la population ciblée pour recevoir cette association. Les SG médianes sont de 15,9 et 13,9 mois, avec un RRI de 0,80 et des intervalles de confiance (IC) à 95 % de 0,58 à 1,10, donc statistiquement non significatifs. Dans le sous-groupe de patients présentant un PD-L1 < 1 %, le bénéfice de l'ajout du cémiplimab semble une fois de plus assez modeste (RRI 0,86, IC95 % 0,55 à 1,36), et les SG médianes rapportées sont de 15,5 mois et 15,8 mois, respectivement, dans les groupes cémiplimab/chimiothérapie et chimiothérapie. Il est toutefois à noter que l'INESSS n'a pas pu apprécier de façon détaillée la qualité méthodologique de cette étude ni les caractéristiques des populations incluses dans les 2 groupes pertinents pour l'évaluation, ce qui constitue une limite à l'interprétation des résultats.

Comparaison indirecte

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association cémiplimab/chimiothérapie pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique sont l'association pembrolizumab/chimiothérapie, utilisée majoritairement lorsque le niveau d'expression du PD-L1 est < 50 %, et, dans une moindre mesure, le nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, lequel est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* spécifiquement pour la population présentant un PD-L1 < 1 % ou dont l'histologie est de type épidermoïde. Lors des travaux, il a été établi que l'association cémiplimab/chimiothérapie ne serait pas favorisée pour remplacer le pembrolizumab en monothérapie chez les patients qui ont une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 %. En l'absence de données comparant directement les 3 associations précitées, le fabricant a soumis une MAenR non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association cémiplimab/chimiothérapie à celles des 2 comparateurs d'intérêts. Les données cliniques sont tirées de la partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3 (Makharadze 2023a), des études KEYNOTE 407 (Paz-Ares 2020), KEYNOTE 189 (Rodríguez-Abreu 2021) et KEYNOTE 021G (Awad 2021) pour la comparaison avec le pembrolizumab/chimiothérapie, et de l'étude CheckMate 9ER (Reck 2021) pour la comparaison avec le nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la SG, la SSP, le TRO, la survenue d'effets indésirables de toutes causes de grade ≥ 3, la survenue d'effets indésirables immunologiques de grade ≥ 3, de même que l'abandon de traitement en raison d'effets indésirables de toutes causes.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés.

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

- La qualité des études a été évaluée, mais l'impact des biais relevés sur l'interprétation des résultats n'est pas discuté, ce qui constitue une limite.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne avec un modèle à effet fixe. Cela présume que l'effet véritable du traitement est semblable dans toutes les études comparant le même traitement, qu'il n'y a pas de différence des modificateurs d'effets, ce qui n'est pas tout à fait le cas ici.
- Puisque l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas respectée dans toutes les études pour certains paramètres, la méthode statistique *time-varying hazard ratio* a été retenue comme la plus appropriée, ce qui est adéquat.
- En l'absence de boucle fermée dans le réseau (preuves directes et indirectes), l'hypothèse de cohérence n'a pas pu être évaluée.
- Quelques distinctions sont à noter dans les devis des études relevées; les études CheckMate 9LA et KEYNOTE 021G sont à devis ouvert alors que les 3 autres étaient à double insu. KEYNOTE 021G était par ailleurs une étude de phase II incluant un nombre plus restreint de patients. Pour ces raisons, une analyse de sensibilité a été effectuée en retirant cette étude pour la comparaison avec le pembrolizumab/chimiothérapie. De plus, des différences sont notées entre les études quant au recours à des traitements subséquents et à la possibilité de *permutation*, qui était permise dans les études KEYNOTE 407 et 189. Ces 2 éléments sont susceptibles d'affecter les comparaisons pour la SG, paramètre phare pour évaluer l'efficacité de traitements à base d'immunothérapie.
- Certaines différences dans les populations incluses sont à noter, autant pour la comparaison avec pembrolizumab/chimiothérapie que pour celle avec nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, notamment en ce qui concerne la proportion de patients avec métastases cérébrales, le statut de l'ECOG, le stade de la maladie, le sexe et l'histologie. Aucun ajustement n'a été apporté sur ces variables susceptibles d'affecter le pronostic ou de modifier l'effet du traitement. Toutefois, l'INESSS juge qu'il est peu probable que les différences remarquées influencent grandement les résultats de la MAenR. De plus, afin de pallier l'hétérogénéité potentielle entre les études et les populations, une analyse de sensibilité a été effectuée avec un modèle à effet aléatoire et les résultats sont présentés.
- Dans cette MAenR, aucune analyse de sous-groupes n'a été effectuée considérant que cela aurait considérablement réduit la puissance des comparaisons. Cela limite l'interprétation des résultats pour la comparaison avec le nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie, qui est indiqué seulement chez certains sous-groupes.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian, qui varient de 14,3 mois à 49,4 mois.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Pour tous les paramètres d'efficacité et d'innocuité évalués, les résultats indiquent que l'association cémiplimab/chimiothérapie ne se distingue pas de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, puisque tous les intervalles de crédibilité des estimations ponctuelles des RRI traversent la valeur nulle de 1. Notons que les intervalles de crédibilité sont larges, particulièrement ceux obtenus avec le modèle à effet aléatoire, ce qui entraîne une incertitude dans l'interprétation des résultats. Néanmoins, en dépit des limites mentionnées concernant cette MAenR de même que celles de l'étude EMPOWER Lung-3 décrites précédemment, l'INESSS estime que ces résultats lui permettent de considérer que l'association cémiplimab/chimiothérapie semble avoir une efficacité et une innocuité globalement non différentielles à celles de l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à la qualité de vie comparative, car celle-ci n'a pas été évaluée.

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

D'autre part, selon cette analyse, l'association cémiplimab/chimiothérapie ne se distingue pas du nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie en ce qui concerne tous les paramètres d'efficacité et d'innocuité dans l'ensemble de la population, puisque tous les intervalles de crédibilité incluent la valeur 1. Toutefois, l'interprétation des résultats de cette comparaison est limitée par le fait que ce schéma thérapeutique est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* seulement pour certains sous-groupes (histologie épidermoïde et PD-L1 < 1 %). Par conséquent, l'efficacité et l'innocuité comparatives dans les sous-groupes visés par l'indication sont inconnues.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du cémiplimab, l'INESSS a reçu 1 communication de l'Association pulmonaire du Québec.

Il s'agit d'un questionnaire pour lequel cette association mentionne avoir sollicité l'opinion notamment de ses membres, y compris des cliniciens, de même que des patients faisant appel à l'organisation. Le nombre total de personnes qui y ont répondu, le type de cancer du poumon dont sont atteints les patients ou encore les traitements qui leur ont été administrés ne sont pas spécifiés. Les répondants témoignent de toutes les difficultés entourant l'annonce du diagnostic de la maladie, de la peur de la mort qui est constante, et du fardeau imposé par leur cancer sur leurs proches (absences du travail, inquiétudes, etc.). Ce fardeau est encore plus important pour les patients qui demeurent en région éloignée, étant donné l'accès aux traitements plus difficile. Les répondants font état de plusieurs effets indésirables liés à leurs traitements, notamment l'anémie et la fatigue. De plus, ils rapportent vivre un stress important à l'amorce d'un nouveau traitement puisqu'ils ne savent pas s'ils vont y répondre. Ils espèrent que les traitements prolongent leur survie, tout en préservant leur qualité de vie. L'Association maintient qu'il est important que les patients atteints d'un cancer du poumon aient accès à des traitements novateurs pouvant améliorer la santé respiratoire, la qualité de vie et l'espérance de vie.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication du Comité de l'évolution des pratiques en soins pharmaceutiques (CEPSP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent également de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens expriment leur volonté de disposer de traitements plus efficaces pour prolonger la survie, induire des taux de réponse élevés et des réponses durables, tout en maintenant la qualité de vie. Ils souhaiteraient également avoir des traitements dotés de nouveaux mécanismes d'action et de meilleurs profils de toxicité.

En dépit de certaines limites méthodologiques relevées quant à la validité externe de l'étude, les cliniciens estiment que les résultats de la partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3 montrent clairement que l'association cémiplimab/chimiothérapie améliore la survie globale et retarde la progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, comparativement à la chimiothérapie seule. Ils reconnaissent cependant que la chimiothérapie seule n'est presque plus utilisée depuis plusieurs années. De leur avis, l'ampleur de l'effet noté et la SG médiane dans le groupe cémiplimab/chimiothérapie, laquelle avoisine 21 mois, correspond aux résultats attendus d'une combinaison immunothérapie/chimiothérapie, dans cette population. En revanche, ils soulignent qu'une

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

incertitude réside toutefois quant au bénéfice engendré par l'ajout du cémiplimab à la chimiothérapie dans certains sous-groupes, particulièrement chez les femmes et les personnes avec un niveau d'expression tumoral du PD-L1 < 1 %, notamment puisque les RRI sont en faveur du groupe chimiothérapie. Malgré le caractère exploratoire de ces analyses, certains cliniciens expriment un malaise envers ces résultats, qui peuvent difficilement être expliqués rationnellement. Par conséquent, ceux-ci mentionnent qu'ils n'opteraient pas pour cette thérapie pour ces sous-groupes (particulièrement les PD-L1 < 1 %), considérant l'absence d'autres avantages qui pourraient favoriser le cémiplimab/chimiothérapie, et l'existence de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, qui demeure efficace, selon leur expérience, dans ces sous-populations. Quant à l'innocuité, les cliniciens considèrent que le profil d'innocuité du cémiplimab/chimiothérapie est celui attendu d'une association immunothérapie/chimiothérapie et comparable à celui du pembrolizumab/chimiothérapie. Aucune toxicité nouvelle ou additionnelle n'est signalée, et celles rencontrées ne nécessiteraient pas de prise en charge supplémentaire ou différente que celle qui est effectuée présentement avec le standard de traitement.

En ce qui concerne la MAenR, de l'avis des cliniciens, bien qu'elle soit de bonne qualité méthodologique, cette étude ne semble pas apporter de nouveaux éléments, outre qu'elle vient renforcer l'impression que les cliniciens avaient déjà sur l'efficacité et l'innocuité comparative des associations cémiplimab/chimiothérapie et pembrolizumab/chimiothérapie, à savoir qu'elles sont similaires dans la population globale. Encore une fois, certains cliniciens mentionnent qu'ils auraient cependant quelque réticence à substituer les 2 thérapies pour leurs patients dont le PD-L1 < 1 %, et certains se questionneraient aussi sur le bénéfice pour les femmes.

En ce qui a trait à la place de cette association au sein de l'arsenal thérapeutique, les cliniciens n'entrevoient pas d'avantage particulier qui pourrait justifier le recours au cémiplimab/chimiothérapie par rapport aux options déjà offertes, soit le pembrolizumab/chimiothérapie et le nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (rarement utilisé). Dans l'éventualité où cette thérapie serait offerte, ils ne s'attendent pas à un changement de pratique. Plusieurs éléments favoriseraient le standard actuel, soit l'association pembrolizumab/chimiothérapie, plutôt que le cémiplimab/chimiothérapie, du fait de la plus grande expérience clinique, de la preuve scientifique plus solide et appuyée par des suivis plus longs des études pivots, de même que de la possibilité d'espacer les doses toutes les 6 semaines pour les personnes ne recevant pas de chimiothérapie en entretien. De plus, la possibilité de retraitement après avoir terminé les 2 ans, qui est souvent rassurante pour les patients, constitue un avantage majeur en faveur du pembrolizumab/chimiothérapie. Cette possibilité ne devrait pas être considérée avec le cémiplimab puisqu'elle n'est pas prévue au protocole de l'étude EMPOWER Lung-3. Cela dit, la majorité des cliniciens considèrent tout de même que le cémiplimab/chimiothérapie constitue une option de traitement valable, surtout pour les PD-L1 ≥ 1 % en raison des analyses de sous-groupes qui suscitent certaines incertitudes. Certains spécifient que la seule place envisagée pour le cémiplimab/chimiothérapie serait en cas d'allergie au pembrolizumab, ce qui est somme toute assez rare.

En ce qui concerne la dose de cémiplimab, celle utilisée dans la partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3 (350 mg I.V. toutes les 3 semaines) est la même que celle recommandée dans la monographie et correspond également à celle recommandée par l'INESSS dans ses récents travaux ([INESSS 2023c](#)). La majorité des cliniciens consultés ne décèlent pas de risque d'erreur ni de problème concernant le dosage, qui est 1 dose fixe, peu importe l'indication. Cela dit, le fait d'administrer 1 dose fixe constitue

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

généralement un désavantage pour les centres hospitaliers. En effet, le calcul, selon le poids corporel, de 1 dose de pembrolizumab, par exemple, aboutit généralement à 1 dose inférieure à la dose fixe, ce qui permet de générer des économies potentielles.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le CPNPC localement avancé ou métastatique et non porteur de variants pathogènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* est une maladie grave et fréquente.
- Les traitements proposés dépendent notamment du niveau d'expression tumorale du PD-L1. Lorsque le niveau d'expression du PD-L1 est $\geq 50\%$, le pembrolizumab en monothérapie constitue le standard de traitement. Lorsque le PD-L1 est $< 50\%$, le standard de traitement correspond à l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Le nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie constitue une option additionnelle, mais rarement offerte et qui n'est remboursée que chez les patients dont le cancer est de type épidermoïde ou avec un niveau d'expression du PD-L1 $< 1\%$.
- Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie et procurer des réponses durables, et capables de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés.
- Les résultats de la partie 2 de l'étude EMPOWER-Lung 3 démontrent que le cémiplimab/chimiothérapie améliore la SG et retarde la progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, comparativement au placebo/chimiothérapie. Toutefois, certaines limites à la validité externe amènent des incertitudes dans l'interprétation des résultats et quant à leur transposabilité à la population québécoise. De plus, la partie 1 de l'étude EMPOWER Lung-3 n'est pas parvenue à mettre en évidence un bénéfice statistiquement significatif sur la SG en faveur du cémiplimab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule chez les PD-L1 $< 50\%$, population qui serait ciblée pour recevoir cette thérapie.
- Les résultats des analyses de sous-groupes pour la SG suggèrent des bénéfices plus modestes selon certaines caractéristiques de la population, particulièrement chez les non-fumeurs, les femmes, et chez les patients dont le niveau d'expression du PD-L1 $< 1\%$. L'interprétation des résultats est cependant limitée par la nature exploratoire de ces analyses.
- Le profil d'innocuité est défavorable par rapport au placebo/chimiothérapie, mais tel qu'attendu dans le cas d'une association immunothérapie/chimiothérapie.
- Une MAenR soumise par le fabricant a été appréciée; elle compare notamment l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab/chimiothérapie au pembrolizumab/chimiothérapie. L'association évaluée ne semble pas se distinguer du pembrolizumab/chimiothérapie quant à l'efficacité et l'innocuité.
- Selon les cliniciens consultés, l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab/chimiothérapie et du pembrolizumab/chimiothérapie seraient globalement comparables. Il demeure que certains d'entre eux auraient une plus grande réticence à traiter la population avec PD-L1 $< 1\%$, en raison des résultats des analyses de sous-groupes qui découlent des parties 1 et 2 des études EMPOWER Lung-3 et considérant que d'autres options efficaces sont remboursées.
- De l'avis des cliniciens consultés, l'utilisation du pembrolizumab/chimiothérapie serait favorisée en pratique par rapport au cémiplimab/chimiothérapie, notamment en raison de l'expérience clinique,

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

de la preuve scientifique plus importante, et considérant la possibilité de retraitement par le pembrolizumab après avoir terminé les 2 ans de traitement prévus.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association cémiplimab/chimiothérapie est reconnue en association avec la chimiothérapie pour le traitement de 1^{re} intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs sont exemptes de variants pathogènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*.

Motifs de la position majoritaire

- Malgré les limites quant à la validité externe de la partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3 et les incertitudes liées à la transposition de ses résultats à la population québécoise, les membres reconnaissent les bénéfices cliniques que procure l'association cémiplimab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale et la survie sans progression des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Ils estiment toutefois l'ampleur de l'effet incertaine puisque la chimiothérapie seule n'est presque plus utilisée au Québec chez la population étudiée, mais ils adhèrent à l'opinion des cliniciens qui la jugent cliniquement significative.
- Une incertitude quant aux bénéfices sur la survie globale engendrés par l'ajout du cémiplimab à la chimiothérapie est soulevée, surtout pour la population dont le niveau d'expression du PD-L1 est < 1 %. Toutefois, les analyses de sous-groupes réalisées sont exploratoires, s'exposent à une inflation de l'erreur alpha et servent tout au plus à générer des hypothèses. Compte tenu de leur faible puissance, elles ne peuvent confirmer l'absence d'effet dans ces sous-populations. De ce fait, les résultats concernant la population totale de l'étude demeurent les plus robustes.
- Le profil d'innocuité est celui attendu d'une association immunothérapie/chimiothérapie.
- Les membres jugent que d'après les résultats de la méta-analyse en réseau et l'expérience rapportée par les cliniciens en immunothérapie, l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab/chimiothérapie semblent similaires au pembrolizumab/chimiothérapie, dans la population globale.
- Les membres estiment que le cémiplimab/chimiothérapie constitue tout au plus une option supplémentaire à cette intention de traitement, sans qu'aucun avantage particulier ne puisse être relevé.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres appuyant cette position reconnaissent que la partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3 montre des gains cliniquement significatifs en termes de survie globale et de survie sans progression, par rapport au placebo/chimiothérapie, dans la population globale. Cependant, le placebo/chimiothérapie n'est pas un comparateur pertinent. Également, plusieurs limites quant à la validité externe remettent en doute les bénéfices observés et leur transposition dans la population au Québec.
- L'incertitude soulevée concernant les bénéfices sur la survie globale dans certains sous-groupes dans la partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3 est élevée. Bien qu'il s'agisse d'analyses exploratoires, le sous-groupe des PD-L1 < 1 % contient près de 1/3 des patients de l'étude et

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

est stratifié. En présence d'une autre option de traitement efficace, les membres estiment que la prudence serait de mise pour ces patients, comme certains cliniciens en font mention.

- La méta-analyse en réseau semble indiquer que l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab/chimiothérapie sont similaires au pembrolizumab/chimiothérapie, pour la population globale. Toutefois, aucune analyse de sous-groupe n'a été effectuée. Les membres jugent qu'on ne peut écarter la possibilité d'une efficacité moindre de ce schéma dans certains sous-groupes, par rapport à pembrolizumab/chimiothérapie.
- Le profil d'innocuité est celui attendu d'une association immunothérapie/chimiothérapie, mais il semble préjudiciable d'exposer une partie de la population à ce traitement, alors que les bénéfices en termes de survie globale sont incertains.
- Bien que les membres reconnaissent qu'un besoin de santé existe pour ces patients, l'ensemble des données appréciées et l'absence d'avantages liés au cémiplimab/chimiothérapie par rapport au standard de traitement actuel ne permettent pas de conclure que cette association satisfait un besoin de santé non comblé par les traitements offerts.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Libtayo^{MC} et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Libtayo^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 jours ^c
Cémiplimab (C) Sol. Perf. I.V. Libtayo ^{MC} + Chimiothérapie ^d Versions génériques	(C) 350 mg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de 36 cycles	(C) 8 200,00 \$/fiolle de 50 mg/ml (7 ml)	8 352 \$/cycle Maximum : 299 465 \$
COMPARATEURS			
Indépendamment de l'histologie ou de l'expression tumorale du PD-L1			
Pembrolizumab (PEM) Sol. Perf. I.V. Keytruda ^{MC} + Chimiothérapie ^d Versions génériques	(PEM) 2 mg/kg (max : 200 mg), au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum 35 cycles ^e	(PEM) 4 400,00 \$/fiolle de 25 mg/ml (4 ml)	6 840 \$/cycle Maximum : 238 230 \$
Population avec PD-L1 < 1 % ou histologie épidermoïde			
Nivolumab (N) Sol. Perf. I.V. Opdivo ^{MC} + Ipilimumab (I) Sol. Perf. I.V. Yervoy ^{MC} + Chimiothérapie ^d Versions génériques	(N) 4,5 mg/kg (max : 360 mg) au jour 1 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à un maximum de 35 cycles + (I) 1 mg/kg au jour 1 (toutes les 6 semaines, soit 1 cycle sur 2), jusqu'à un maximum de 17 cycles	(N) 782,22 \$/fiolle de 10 mg/ml (4 ml) 1 955,56 \$/fiolle de 10 mg/ml (10 ml) (I) 5 800,00 \$/fiolle de 5 mg/ml (10 ml)	12 640 \$/cycle Maximum : 431 584 \$

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

- a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant. Pour faciliter la compréhension, les posologies des chimiothérapies ne sont pas présentées.
- b Il s'agit des prix de vente soumis par le fabricant ou de ceux tirés d'évaluations antérieures de l'INESSS. S'il s'agit d'un médicament remboursé par les établissements de santé, les prix confidentiels sont tirés des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) (mars 2024).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg ou 1,85 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il inclut également celui de la chimiothérapie.
- d La chimiothérapie comprend le cisplatine ou le carboplatine en combinaison avec le pemetrexed ou le paclitaxel.
- e Une administration à la dose de 4 mg/kg (max : 400 mg) toutes les 6 semaines est également possible.

À titre informatif, le pembrolizumab en monothérapie constitue le standard de traitement pour les patients dont l'expression tumorale du PD-L1 ≥ 50 %. Il a été retiré du tableau puisqu'il est considéré comme un comparateur non pertinent dans cette évaluation, car il n'est pas attendu que l'ajout d'une indication reconnue au cémiplimab, en association avec la chimiothérapie, modifie son utilisation dans la pratique clinique.

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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité du cémiplimab par l'INESSS repose sur sa propre analyse suivant l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Conséquence des constats cliniques qu'il émet, une analyse de minimisation des coûts est plutôt privilégiée. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se trouvent ci-dessous.

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Minimisation des coûts
Population ciblée	Patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs sont exemptes de variants pathogènes <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i>
Traitements comparés	Cémiplimab/chimiothérapie comparativement au pembrolizumab/chimiothérapie
Perspective de l'analyse retenue	Sociétale
Horizon temporel	2 ans
Principales sources des données cliniques	Étude EMPOWER-Lung 3 partie 2 Méta-analyse en réseau non publiée
Efficacité et innocuité	Présumées globalement similaires
Hypothèse 1	Une dose ajustée selon le poids est retenue pour l'estimation des coûts du pembrolizumab. De plus, il est considéré qu'une proportion de patients (20 % de patients de type histologique épidermoïde) reçoivent le pembrolizumab à une fréquence réduite, soit toutes les 6 semaines, à la suite des 4 cycles d'immunothérapie/chimiothérapie.
Hypothèse 2	Une durée moyenne de traitement d'environ ■ semaines, tirée de l'étude EMPOWER-Lung 3 partie 2, est retenue tant pour le cémiplimab que pour le pembrolizumab.
Coûts considérés	D'acquisition, d'administration et indirects (perte de productivité)

ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; ROS1 : Proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase.

Selon l'avis des cliniciens consultés, l'utilisation de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie ne devrait pas être modifiée advenant l'ajout d'une indication reconnue au cémiplimab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec la chimiothérapie. Notons également que ce régime est généralement peu utilisé en pratique et qu'il n'est pas attendu que cette tendance d'utilisation change à court ou moyen terme. Pour ces raisons, ce régime n'est pas considéré comme un comparateur pertinent pour cette analyse.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Libtayo^{MC} en association avec la chimiothérapie à Keytruda^{MC} en association avec la chimiothérapie, sur une période de 2 ans, pour le traitement de 1^{re} intention des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs sont exemptes de variants pathogènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*

Médicament	Cémiplimab + Chimiothérapie	Pembrolizumab + Chimiothérapie
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût moyen total	152 785 \$	125 528 \$
Coûts d'acquisition du médicament ^a	147 979 \$	121 095 \$
Coût d'administration	2 502 \$	2 308 \$
Coûts des pertes de productivité	2 304 \$	2 125 \$
Pour atteindre le coût moyen de l'association pembrolizumab/chimiothérapie, le coût d'acquisition de Libtayo ^{MC} doit être réduit d'au moins :	19 % ^b	

ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; ROS1 : Proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase.

a Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg ou 1,85 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant.

b Cette réduction est possiblement sous-estimée étant donné que le pembrolizumab a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle ([MSSS 2023](#)).

Il ressort de cette analyse que, pour une durée moyenne de traitement d'environ ■ semaines, l'association cémiplimab/chimiothérapie est d'un coût plus élevé (+27 257 \$) que celui de l'association pembrolizumab/chimiothérapie. À titre informatif, le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation pour cette indication ([INESSS 2019](#)) et a fait l'objet d'une entente d'inscription ([MSSS 2023](#)).

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

Comparativement à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, l'association cémiplimab/chimiothérapie nécessite des ressources du système de santé assez similaires pour son administration et la prise en charge des toxicités. Toutefois, quelques différences sont notées. Le cémiplimab est administré par perfusion I.V. pendant 30 minutes, en centre hospitalier, toutes les 3 semaines, pour une durée de 36 cycles maximum. La dose du cémiplimab est fixe pour tous les patients, soit 350 mg. Le pembrolizumab peut quant à lui être administré toutes les 3 semaines et occasionnellement toutes les 6 semaines, par perfusion I.V. pendant 30 minutes, aux doses respectives de 2 mg/kg ou 4 mg/kg dépendamment de la fréquence d'administration, et ce, pour 24 mois maximum (35 cycles de 21 jours). Cette possibilité d'ajuster le dosage du pembrolizumab selon le poids corporel du patient peut généralement permettre de générer des économies pour les centres hospitaliers. Le pembrolizumab présente aussi l'avantage d'un espacement de la dose toutes les 6 semaines après les 4 cycles de chimiothérapie, avantage noté surtout pour les patients qui ne reçoivent pas de chimiothérapie d'entretien au pemetrexed. Ce schéma d'administration du pembrolizumab requiert donc moins de visites hospitalières pour les patients et occasionne une moins grande sollicitation des ressources.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficacité du cémiplimab en association avec la chimiothérapie. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le CPNPC localement avancé ou métastatique et non porteur de variants pathogènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* est une maladie grave et fréquente.
- Les traitements proposés dépendent notamment du niveau d'expression tumorale du PD-L1. Lorsque le niveau d'expression du PD-L1 est $\geq 50\%$, le pembrolizumab en monothérapie constitue le standard de traitement. Lorsque le PD-L1 est $< 50\%$, le standard de traitement correspond à l'association pembrolizumab/chimiothérapie.
- Il existe un besoin de thérapies plus efficaces pour prolonger la survie, retarder la progression de la maladie et procurer des réponses durables, et capables de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. Ces traitements devraient également être bien tolérés.
- Les résultats de la partie 2 de l'étude EMPOWER-Lung 3 démontrent que le cémiplimab/chimiothérapie améliore la SG et retarde la progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, comparativement au placebo/chimiothérapie.
- Les résultats des analyses de sous-groupes pour la SG suggèrent des bénéfices plus modestes selon certaines caractéristiques de la population, particulièrement chez les non-fumeurs, les femmes, et chez les patients dont le niveau d'expression du PD-L1 $< 1\%$. L'interprétation des résultats est cependant limitée par la nature exploratoire de ces analyses.
- Le profil d'innocuité est celui attendu d'une association immunothérapie/chimiothérapie.
- La MAEnR soumise par le fabricant montre que l'association cémiplimab/chimiothérapie ne se distinguerait pas du pembrolizumab/chimiothérapie quant à l'efficacité et à l'innocuité.
- Selon les cliniciens consultés, l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab/chimiothérapie et du pembrolizumab/chimiothérapie seraient globalement comparables, bien que certains d'entre eux expriment une plus grande incertitude en ce qui a trait surtout à la population avec PD-L1 $< 1\%$.
- De l'avis des cliniciens consultés, l'utilisation du pembrolizumab/chimiothérapie serait favorisée en pratique par rapport au cémiplimab/chimiothérapie, notamment en raison de l'expérience clinique, de la preuve scientifique plus importante, et considérant la possibilité de retraitement par le pembrolizumab après avoir terminé les 2 ans de traitement prévus.

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

- Le prix de vente soumis de 1 fiole de 50 mg/ml (7 ml) de cémiplimab est de 8 200 \$. Son coût d'acquisition, par cycle de 21 jours en association avec la chimiothérapie, est inférieur (8 352 \$) à celui de l'association nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie (12 640 \$), mais supérieur à celui de l'association pembrolizumab/chimiothérapie (6 840 \$).

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

- Bien que le régime nivolumab/ipilimumab/chimiothérapie soit inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il n'est pas retenu comme un comparateur pertinent pour l'analyse d'efficacité puisqu'il serait très peu utilisé en pratique. De plus, il n'est pas attendu que son utilisation en pratique clinique soit modifiée advenant l'ajout d'une indication reconnue au cémiplimab, en association avec une chimiothérapie, sur la *Liste des médicaments – Établissements*.
- Une analyse de minimisation de coûts a été retenue pour évaluer l'efficacité du cémiplimab en association avec la chimiothérapie. Comparativement à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, son coût est supérieur (+27 257 \$) et une baisse de prix d'au moins 19 % doit être appliquée au coût d'acquisition du cémiplimab pour qu'il soit au moins équivalent à son comparateur.

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

- L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire, puisqu'une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficacité du cémiplimab en association avec la chimiothérapie.
- Comparativement à l'association pembrolizumab/chimiothérapie, l'association cémiplimab/chimiothérapie nécessite des ressources du système de santé globalement similaires pour son administration et la prise en charge des toxicités.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Libtayo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec la chimiothérapie, pour le traitement de 1^{re} intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs sont exemptes de variants pathogènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*.

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

Motifs de la position unanime

- Malgré les limites quant à la validité externe de la partie 2 de l'étude EMPOWER Lung-3, les membres reconnaissent les bénéfices cliniques que procure l'association cémiplimab/chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale et la survie sans progression. Ils estiment toutefois l'ampleur de l'effet incertain puisque la chimiothérapie seule n'est presque plus utilisée, mais adhèrent à l'opinion des cliniciens qui la jugent cliniquement significative.
- Une incertitude quant aux bénéfices sur la survie globale engendrés par l'ajout du cémiplimab à la chimiothérapie est soulevée, surtout pour la population dont le niveau d'expression du PD-L1 est < 1 %. Toutefois, les analyses de sous-groupes réalisées sont exploratoires et ne peuvent confirmer l'absence d'effet dans ces sous-populations. De ce fait, les résultats concernant la population totale de l'étude demeurent les plus robustes.
- Le profil d'innocuité est celui attendu d'une association immunothérapie/chimiothérapie.
- Les membres jugent que d'après les résultats de la méta-analyse en réseau et l'expérience clinique en immunothérapie, l'efficacité et l'innocuité du cémiplimab/chimiothérapie semblent similaires au pembrolizumab/chimiothérapie, dans la population globale.

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

- Les membres estiment que le cémiplimab/chimiothérapie constitue tout au plus une option supplémentaire à cette intention de traitement, sans qu'aucun avantage particulier ne puisse être relevé.
- Le coût du régime cémiplimab/chimiothérapie est supérieur à celui de son comparateur, et ce, sans pouvoir être justifié par des bienfaits supplémentaires pour les patients. Par conséquent, les membres estiment que le remboursement du cémiplimab ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour le produit ou son comparateur.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du cémiplimab constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Dans un souci de concordance et en cohérence avec l'évolution de la pratique clinique, si une indication est ajoutée à Libtayo^{MC} (cémiplimab) sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il est recommandé de modifier également certaines indications reconnues de Keytruda^{MC} (pembrolizumab), d'Opdivo^{MC} (nivolumab) et de Yervoy^{MC} (ipilimumab) pour le traitement du CPNPC. En effet, selon l'expérience des cliniciens consultés, les traitements du CPNPC au stade localement avancé et dont la tumeur est non résécable et non traitable par chimioradiothérapie définitive sont les mêmes que ceux administrés au stade métastatique, c'est pourquoi l'INESSS estime nécessaire d'apporter cette modification. D'autre part, les patients présentant un réarrangement du gène *ROS1* peuvent dorénavant recevoir des thérapies ciblées ([INESSS 2019](#), [INESSS 2020](#)), qui sont préférées à l'immunothérapie et à la chimiothérapie pour ces patients (NCCN), et qui n'étaient pas offertes lorsque les traitements cités ont été évalués. Les indications proposées sont les suivantes :

Keytruda^{MC} (pembrolizumab)

- ◆ en association avec le carboplatine et le paclitaxel, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde au stade **localement avancé ou** métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le **prescripteur médecin** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale du traitement est de 24 mois.

Un retraitement ~~avec le~~ **au** pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

- ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois;

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

- et
- dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le **prescripteur médecin** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 ~~si celui-ci~~ **s'il** a été administré pour le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer du poumon au stade précoce ou après une chimioradiothérapie pour un cancer du poumon au stade localement avancé et inopérable. Dans le cas présent, l'échec est défini par la récurrence ou une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

- ♦ en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade **localement avancé ou** métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ~~ou un~~ **ni de** réarrangement du gène ALK **ou ROS1**;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le **prescripteur médecin** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale du traitement est de 24 mois.

Un retraitement ~~avec le~~ **au** pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

- ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois;
- et
- dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le **prescripteur médecin** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

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

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite ~~d'un~~ **de** l'échec avec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 ~~si celui-ci s'il~~ a été administré pour le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer du poumon au stade précoce ou après une chimioradiothérapie pour un cancer du poumon au stade localement avancé et inopérable. Dans le cas présent, l'échec est défini par la récurrence ou une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Opdivo^{MC} (nivolumab)

- ◆ en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade **localement avancé ou** métastatique ne présentant ~~aucune aberration génomique tumorale touchant aucune~~ **mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ni aucun réarrangement ALK ou ROS1** ~~EGFR ou ALK~~, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et :
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est inférieur à 1 %;
 - ou
 - dont le cancer du poumon non à petites cellules est de type épidermoïde.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le **prescripteur** ~~médecin~~ devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale du traitement est de 24 mois.

Il est à noter que le nivolumab en association avec l'ipilimumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, ~~si celui-ci s'il~~ a été administré pour le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer du poumon au stade précoce ou après une chimioradiothérapie pour un cancer du poumon au stade localement avancé et inopérable. Dans le cas présent, l'échec est défini par la récurrence ou une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Yervoy^{MC} (ipilimumab)

- ◆ en association avec le nivolumab et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade **localement avancé ou** métastatique ne présentant ~~aucune aberration génomique tumorale touchant aucune~~ **mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ni aucun réarrangement ALK ou ROS1** ~~EGFR ou ALK~~, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et ~~dont~~ :
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est inférieur à 1 %;
 - ou
 - dont le cancer du poumon non à petites cellules est de type épidermoïde.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 1 mg/kg toutes les 6 semaines.

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

La durée maximale du traitement est de 24 mois.

Il est à noter que l'ipilimumab ne peut pas être poursuivi en monothérapie si le nivolumab est cessé.

Il est à noter que l'ipilimumab en association avec le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, ~~si celui-ci~~ **s'il** a été administré pour le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer du poumon au stade précoce ou après une chimioradiothérapie pour un cancer du poumon au stade localement avancé et inopérable. Dans le cas présent, l'échec est défini par la récurrence ou une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Advenant l'ajout sur la *Liste des médicaments – Établissements* de cette indication reconnue à Libtayo^{MC}, les modifications des 4 indications précitées devraient être effectuées de façon concomitante.

Libtayo^{MC} (cémipilimab)

Dans un souci de concordance avec l'indication proposée pour la présente évaluation, qui mentionne une durée maximale de traitement 36 cycles de 21 jours comme dans l'étude EMPOWER Lung-3, l'INESSS recommande de modifier l'indication reconnue de Libtayo^{MC} proposée antérieurement ([INESSS 2022a](#)), et qui s'appuyait sur l'étude pivot (EMPOWER Lung-1) également basée sur un traitement de cémipilimab d'une durée maximale de 36 cycles de 21 jours. Par ailleurs, par souci de cohérence avec les travaux passés ([INESSS 2023b](#)) et les concordances effectuées relativement à la recommandation d'inscription de certains traitements adjuvants en cancer du poumon, l'INESSS recommande au ministre de modifier cette même indication reconnue de Libtayo^{MC} ([INESSS 2022a](#)). L'indication proposée est la suivante :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de **1^{re} première** intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ~~ou un~~ **ni de** réarrangement du gène ALK ou ROS1;
 - et
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
 - et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le **prescripteur** ~~médecin~~ devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale ~~totale~~ du traitement est de ~~24 mois~~ **36 cycles de 21 jours**.

Il est à noter que le cémipilimab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, ~~si celui-ci~~ **s'il** a été administré pour le traitement **néoadjuvant ou adjuvant** du cancer du poumon **au stade précoce ou après une chimioradiothérapie pour un cancer du poumon au**

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

stade localement avancé et inopérable. Dans le cas présent, l'échec est défini par la récurrence ou une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Cette modification doit être effectuée advenant l'ajout sur la *Liste des médicaments – Établissements* de cette dernière indication reconnue pour le Libtayo^{MC}, et ce, sans égard à l'ajout d'une indication reconnue pour le Libtayo^{MC} en association avec la chimiothérapie pour le traitement de 1^{re} intention du CPNPC.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, et coll.** Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(1):162-8.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **European Medicines Agency (EMA).** 30 avril 2020. Assessment report, Libtayo, International non-proprietary name: cemiplimab. [En ligne. Page consultée le 18 janvier 2024] Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T et coll.** Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nature Medicine* 2022;28(11):2374-80.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** 10 janvier 2024. Avis de la Commission de la Transparence relatif à LIBTAYO (cemiplimab). [En ligne. Page consultée le 25 janvier 2024] Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20399_LIBTAYO_PIC_REEV_AvisDef_CT20399.pdf
- **Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ).** Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi: cancer du poumon. 2023a; Available from: <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithmes-d-investigation-de-traitement-et-de-suivi-du-cancer-du-poumon>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2017/Keytruda_1re_int_CPNPC_2017_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Libtayo^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS;2022a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2022/Libtayo_CPNPC_2022_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Opdivo^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS 2023b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2023/Avis_e_t_EA_transmis_le_31_juillet_2023/Opdivo_CPNPC_2023_07.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Opdivo^{MC} et Yervoy^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS;2022b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2022/Opdivo_Yervoy_CPNPC_2022_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Posologie des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Québec, Qc : INESSS;2023c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_Outil_Anticorps_monoclonaux_VF.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Rozlytrek^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2020/Rozlytrek_2020_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Xalkori^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2019/Xalkori_ROS1_2019_09.pdf
- **Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze Tet coll (a).** Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. J Thorac Oncol 2023;18(6):755-68.
- **Makharadze T, Quek RGW, Melkadze T et coll (b).** Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. Cancer 2023;129(14):2256-65.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology, non-small cell lung cancer 2024. Version 2.2024 [En ligne. Page consultée le 22 février 2024] <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
- **Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et coll.** A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. J Thorac Oncol 2020;15(10):1657-69.
- **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et coll.** First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open 2021;6(5):100273.
- **Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et coll.** Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Annals of Oncology 2021;32(7):881-95.
- **Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N et coll.** Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. Journal of Clinical Oncology 2023;41(15):e51-e62.
- **Société canadienne du cancer (SCC).** Statistiques canadiennes sur le cancer. Toronto, ON : SCC; 2023. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics>
- **Statistiques canadiennes sur le cancer.** Un rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon. Gouvernement du Canada. 2020; Available from: <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2020-canadian-cancer-statistics-special-report/2020-canadian-cancer-statistics-special-report-fr.pdf?rev=4b89d1d582234f79876b433537153de1&hash=97D04BA62BFA50A5817C1D137826F36B>.
- **Statistiques du Registre québécois du cancer.** Québec (Québec) : mis à jour 15 novembre 2023. [En ligne. Page consultée le 9 janvier 2024] Disponible à : <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNjc2ZTAxNmMtMWFmMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDIiYjA2liwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZlWFIMjRiZTFhNzk5MjI9>

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

REMSIMA^{MC} SC

Maladie de Crohn et colite ulcéreuse

Avis transmis au ministre en mai 2024

Marque de commerce : Remsima SC

Dénomination commune : Infliximab

Fabricant : Celltrion

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneur : 120 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Remsima^{MC} SC sur les listes des médicaments pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave :
 - en présence d'un score Mayo total de 6 à 12 points;
et
 - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

Les autorisations sont données pour les patients qui ont reçu au préalable trois doses d'infliximab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'indication donnant droit au remboursement d'infliximab sous forme intraveineuse.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution du score Mayo partiel (sans endoscopie) d'au moins 2 points, ou une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %;
et

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

- un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave.

Les autorisations sont données pour les patients qui ont reçu au préalable trois doses d'infliximab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'indication donnant droit au remboursement d'infliximab sous forme intraveineuse pour la maladie de Crohn.

L'autorisation initiale est donnée pour une période de 6 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, une consultation avec des gastro-entérologues, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, a été effectuée. Ces derniers ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'INESSS.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), cytokine impliquée dans le développement de la progression de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. L'infliximab est un agent de rémission modificateur de la maladie (ARMM) biologique, qui est commercialisé depuis plusieurs années sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse (I.V.) pour le traitement de certaines maladies auto-immunes. Actuellement, l'infliximab pour administration I.V. (Inflectra^{MC}, Avsola^{MC}, Renflexis^{MC}) est inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception, notamment pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse modérées à graves. Remsima^{MC} SC est approuvée par Santé Canada notamment pour « le traitement de maintien de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse modérément ou fortement évolutives chez les adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance au traitement conventionnel ». La monographie de produit précise que Remsima^{MC} SC ne doit être utilisé qu'à titre de traitement de maintien à la suite d'une période d'induction avec l'infliximab par voie intraveineuse. La posologie recommandée est de 120 mg en injection sous-cutanée (S.C.) 1 fois toutes les

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

2 semaines, à partir de la semaine 10, soit après les 3 doses d'induction d'infliximab I.V. (semaines 0, 2 et 6).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Remsima^{MC} SC par l'INESSS pour ces indications, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Il est à noter que Remsima^{MC} SC a fait l'objet d'une recommandation d'inscription sous conditions par l'INESSS pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en 2021, mais le ministre a sursis à sa décision ([INESSS 2021](#)).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, la partie 2 de l'étude CT-P13 SC 1.6 (Schreiber 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié les études CT-P13 SC 3.7 ([Sands 2023](#)) et CT-P13 SC 3.8 (Colombel 2023, Celltrion Healthcare Co, 2024), ainsi qu'une étude en contexte de vie réelle (Smith 2023).

Étude CT-P13 SC 1.6

La partie 2 de l'étude CT-P13 SC 1.6 (Schreiber 2021) est un essai multicentrique de non-infériorité de phase I à répartition aléatoire et sans insu, d'une durée de 54 semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la formulation pour administration S.C. de l'infliximab à celles de sa formulation I.V. pour le traitement de maintien de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'étude a été réalisée chez 131 patients âgés de 18 à 75 ans atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse actives depuis ≥ 3 mois. Pour être inclus, les patients devaient présenter une réponse inadéquate à la thérapie conventionnelle, laquelle pouvait inclure des CS et des immunosuppresseurs oraux. Ils ne devaient toutefois pas avoir déjà reçu d'agent biologique. Pendant l'étude, les immunosuppresseurs étaient permis si les doses étaient stables depuis ≥ 8 semaines (thiopurines) ou ≥ 6 semaines (méthotrexate) avant le début de l'étude et demeuraient stables pendant l'étude.

La répartition aléatoire a été effectuée avec stratification selon le traitement concomitant (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate), la réponse clinique à la semaine 6, le poids corporel à la semaine 6 (< 80 kg et ≥ 80 kg) et l'indication (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn). L'étude est composée d'une phase d'induction (semaines 0 à 6) et d'une phase de maintien (semaines 6 à 54). Pendant la phase d'induction, tous les patients ($n = 136$) ont reçu de l'infliximab 5 mg/kg en perfusion I.V. aux semaines 0 et 2. Les patients n'ayant pas eu d'intolérance pendant la phase d'induction ($n = 131$) ont ensuite été répartis à la semaine 6 pour recevoir, comme traitement de maintien, soit :

- 5 mg/kg d'infliximab I.V. toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 22 inclusivement, suivi de 120 mg (poids < 80 kg) ou 240 mg (poids ≥ 80 kg) d'infliximab S.C. toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54;
- ou
- 120 mg (poids < 80 kg) ou 240 mg (poids ≥ 80 kg) d'infliximab S.C. toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54.

Les patients recevant 1 dose d'infliximab S.C. de 120 mg toutes les 2 semaines pouvaient bénéficier d'une intensification de la dose à raison de 240 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 30 si une perte de la réponse initiale était constatée. Tout au long de l'étude, une prémédication (antihistaminique,

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

hydrocortisone et acétaminophène) pouvait être administrée 30 à 60 minutes avant l'injection de la forme I.V. ou S.C., à la discrétion de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est la concentration sérique minimale ($C_{\min}$) d'infliximab mesurée avant l'administration de la dose d'infliximab de la semaine 22. Le critère de non-infériorité est satisfait si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio des moyennes des moindres carrés des $C_{\min}$ obtenue avec la formulation S.C. par rapport à la formulation I.V. est supérieure à 80 %. Les paramètres d'efficacité secondaires pour la maladie de Crohn incluaient la réponse clinique, la rémission clinique, la réponse endoscopique et la rémission endoscopique à la semaine 54. La réponse clinique était définie par une diminution de 100 points ou plus du score CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) par rapport aux valeurs de base et la rémission clinique, par un score CDAI inférieur à 150 points. La réponse endoscopique était définie par une diminution de 50 % ou plus du score SES-CD (*Simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease*) par rapport aux valeurs de base alors que la rémission endoscopique était atteinte en présence d'un score SES-CD de 2 points ou moins. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, la réponse et la rémission clinique ainsi que la guérison de la muqueuse faisaient partie des paramètres secondaires évalués. La réponse clinique était définie par une diminution d'au moins 2 points du score Mayo partiel par rapport aux valeurs de base, accompagnée d'une diminution d'au moins 1 point dans le score de saignement rectal, ou d'un sous-score de saignement rectal absolu de 0 ou 1. La rémission clinique correspondait à un score Mayo partiel de 1 point ou moins alors que la guérison de la muqueuse était définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1 point. Il n'y a pas eu d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses pour les paramètres secondaires. L'analyse du paramètre principal a été effectuée chez tous les patients qui ont été répartis aléatoirement à la semaine 6 et qui ont reçu toutes les doses d'infliximab S.C. ou I.V. avant la semaine 22. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CT-P13 SC 1.6 (Schreiber 2021)

Paramètre d'évaluation principal	Infliximab S.C. ^a (n = 63)	Infliximab I.V. ^{a,b} (n = 64)	Ratio des moyennes géométriques (IC90 %)
Moyenne géométrique $C_{\min}$ infliximab à la semaine 22 (µg/ml)	20,98	1,82	1154,17 % ^c (786,37 à 1694,00 %) ^d

$C_{\min}$: Concentration sérique minimale d'infliximab mesurée avant l'administration de la dose de la semaine 22; IC90 % : Intervalle de confiance à 90 %; I.V. : Intraveineuse; nd : Non disponible; S.C. : Sous-cutanée.

- a Tous les patients ont reçu l'infliximab 5 mg/kg en perfusion I.V. aux semaines 0 et 2 comme traitement d'induction. Les patients ayant bien toléré les 2 doses d'infliximab I.V., ont été répartis aléatoirement à la semaine 6 pour recevoir un traitement de maintien (infliximab S.C. ou infliximab I.V.).
- b Les patients recevaient l'infliximab en perfusion I.V. à la dose de 5 mg/kg jusqu'à la semaine 22 et étaient transférés vers l'infliximab S.C. à la semaine 30.
- c Ratio de la moyenne géométrique des moindres carrés des $C_{\min}$ obtenues avec la formulation S.C. par rapport à celles résultant de l'administration de la formulation I.V. en ajustant les covariables suivantes : le traitement actuel par 6-mercaptopurine, azathioprine ou méthotrexate (oui/non), l'indication (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn), la réponse clinique à la semaine 6 (oui ou non) et le poids corporel à la semaine 6 (< 80 kg et ≥ 80 kg).
- d Le critère de non-infériorité est satisfait si la borne inférieure de l'IC90 % est supérieure à 80 %.

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

- La qualité méthodologique de l'étude est jugée acceptable.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité et certaines évaluations cliniques. Le paramètre principal ($C_{\min}$ d'infliximab) est toutefois un marqueur biologique objectif et les examens endoscopiques ont

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

été centralisés et analysés par un professionnel indépendant qui ne connaissait pas l'assignation des traitements, ce qui diminue le risque de biais de détection.

- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Le taux d'abandon global durant la phase de maintien était de 20 % et il est supérieur dans le groupe recevant l'infliximab I.V. par rapport à la forme S.C. (23 % contre 17 %, respectivement). Les principales causes d'abandon étaient la progression de la maladie et le manque d'efficacité.
- La taille d'échantillon est adéquate, considérant le calcul effectué au préalable.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est un indicateur de l'effet thérapeutique (Cheifetz 2021) et est adéquat pour tester la non-infériorité de la formulation pour administration S.C. par rapport à l'I.V. La marge de non-infériorité définie pour le paramètre principal est standard.
- La durée de l'étude est adéquate. Elle permet d'évaluer la non-infériorité de la forme S.C. d'infliximab par rapport à la forme I.V. (semaine 22), mais également d'apprécier l'efficacité d'infliximab S.C. à plus long terme (54 semaines).

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Environ 93 % des participants étaient d'origine caucasienne et 54 % étaient des hommes. L'âge moyen était de 33 et 36 ans dans le groupe infliximab S.C. et I.V., respectivement. Environ 30 % des patients avaient un poids corporel de 80 kg ou plus. Les participants avaient reçu un diagnostic de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse depuis environ 5 ans, environ un tiers d'entre eux prenait des corticostéroïdes et 44 % recevaient un traitement par la 6-mercaptopurine, l'azathioprine ou le méthotrexate. Les participants atteints de la maladie de Crohn avaient un score Mayo total d'environ 8 et un score Mayo partiel d'environ 5,6. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, le score CDAI moyen était de 296,30 dans le groupe S.C. et de 294,75 dans le groupe I.V. Le score SES-CD était d'environ 9,5 (10,86 dans le groupe S.C. contre 8,06 dans le groupe I.V.). De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix de l'infliximab pour administration I.V. (CT-P13, commercialisé au Canada sous le nom d'Inflectra^{MC}) est jugé adéquat.
- Lors de l'étude, la dose d'infliximab S.C. était ajustée selon le poids (120 mg si < 80 kg ou 240 mg si ≥ 80 kg) et il était possible d'intensifier la dose à raison de 240 mg toutes les 2 semaines en cas de perte de la réponse. La monographie de produit de Remsima SC recommande toutefois 1 dose fixe de 120 mg comme traitement d'entretien, sans mention d'ajustement en fonction du poids corporel ou de la réponse. De plus, 2 doses d'infliximab I.V. ont été administrées lors de la phase d'induction alors que 3 doses d'induction sont recommandées dans la monographie de produit. Ces éléments pourraient affecter la validité externe des résultats.

Les résultats du paramètre principal montrent que l'infliximab pour administration S.C. est non inférieur à sa formulation I.V. en ce qui concerne la concentration sérique minimale d'infliximab observée à la semaine 22. Le critère de non-infériorité est satisfait, selon le seuil préétabli. La concentration sérique minimale d'infliximab obtenue avec la formulation S.C. d'infliximab est demeurée relativement stable

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

pendant la phase de maintien jusqu'à la semaine 54 et au-dessus de la concentration thérapeutique cible (5-10 µg/ml) recommandée dans le traitement de maintien des maladies inflammatoires de l'intestin (Cheifetz 2021). Des concentrations similaires ont été observées chez les patients ayant été transférés de la forme I.V. à la forme S.C. à partir de la semaine 30. Chez les patients ayant un poids de 80 kg ou plus et recevant 1 dose d'infliximab S.C. de 240 mg pendant les semaines 6 à 22 (n = 15/59; 25 %), la concentration sérique minimale d'infliximab observée à la semaine 22 est supérieure (26,19 µg/ml contre 19,83 µg/ml chez les patients recevant 120 mg toutes les 2 semaines). Les résultats des paramètres d'évaluation secondaires suggèrent également une efficacité comparable des formes S.C. et I.V. à la semaine 54, notamment en ce qui a trait à la proportion de patients atteints de colite ulcéreuse ayant obtenu une réponse clinique (81,6 % contre 71,8 %, respectivement), une rémission clinique (68,4 % contre 61,5 %) ainsi qu'une guérison de la muqueuse (55,3 % contre 56,4 %). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la proportion de patients ayant obtenu une réponse clinique (64,3 % contre 64,0 %) et une rémission clinique (57,1 % contre 56,0 %) ainsi qu'une réponse endoscopique (75,0 % contre 80,0 %) et une rémission endoscopique (50,0 % dans les 2 groupes) est également comparable entre les 2 formulations. Des résultats similaires sont observés à la semaine 30, avant que les patients recevant l'infliximab I.V. soient transférés à la formulation S.C. Cependant, ces résultats sont considérés comme exploratoires en raison de l'absence d'ajustement lié à la multiplicité des analyses.

La qualité de vie a été mesurée à l'aide du *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ)*, qui est un outil validé (Chen 2017). Bien qu'exploratoires, les résultats indiquent que l'infliximab S.C. procure une amélioration significative de la qualité de vie des patients, similaire à celle observée avec la forme I.V.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables ont été rapportés chez 57,6 % et 49,2 % des patients ayant reçu les formulations S.C. et I.V., respectivement, pendant les semaines 6 à 30 de la phase de maintien, soit celles précédant le transfert des patients de la formulation I.V. à celle S.C. Des effets indésirables liés à l'infliximab ont été rapportés chez 33,3 % des patients recevant la formulation S.C. et 23,1 % des patients recevant la formulation I.V. Les différences entre les groupes étaient statistiquement non significatives. Après la semaine 30, la proportion des patients rapportant des effets indésirables était légèrement inférieure. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les 2 groupes pendant la phase de maintien étaient les troubles gastro-intestinaux (aggravation de la colite ulcéreuse, douleur abdominale, nausées, diarrhées, vomissements), les troubles du système sanguin et lymphatique tels que la neutropénie et la leucopénie, ainsi que l'éruption cutanée. Mentionnons toutefois que davantage de réactions au site d'injection ont été rapportées avec la formulation S.C. (22,7 % contre 4,6 % chez les patients recevant la formulation I.V.). La douleur au site d'injection tendait cependant à diminuer avec les administrations répétées dans les 2 groupes. Quant aux effets indésirables graves, ils sont survenus chez 9,1 % des patients ayant reçu la formulation S.C. et 12,3 % des patients ayant reçu la formulation I.V. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Notons que 4,6 % des patients ayant reçu l'infliximab I.V. ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables, comparativement à 1,5 % dans le groupe ayant reçu infliximab S.C. Aucun nouveau signal d'innocuité de la formulation S.C. n'est constaté comparativement à la formulation I.V. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité des formulations S.C. et I.V. est jugé similaire.

La proportion de patients ayant développé des anticorps anti-infliximab pendant toute la durée de l'étude (semaines 0 à 54) est globalement comparable dans les 2 groupes (69,7 % dans le groupe recevant l'infliximab S.C. contre 63,5 % dans le groupe recevant l'infliximab I.V.). Une proportion plus faible de

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

patients recevant l'infliximab S.C. a développé des anticorps neutralisants (18,2 % contre 36,9 % dans le groupe recevant l'infliximab I.V.).

Études CT-P13 SC 3.7 – colite ulcéreuse (Sands 2023, Celltrion Healthcare Co, 2024) et CT-P13 SC 3.8 – maladie de Crohn (Colombel 2023, Celltrion Healthcare Co, 2024).

Il s'agit d'essais de phase III multicentriques, contre placebo et à double insu, d'une durée de 54 semaines. Ils ont été respectivement réalisés chez 548 patients atteints de colite ulcéreuse modérée à sévèrement active et chez 396 patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévèrement active ayant démontré une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel. Un traitement concomitant avec des doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes, d'antibiotiques ou d'agents immunomodulateurs était autorisé. La diminution des corticostéroïdes était autorisée après la semaine 10.

Pendant la phase d'induction (semaine 0 à 10), tous les patients ont reçu 3 doses d'infliximab I.V. à raison de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Les participants ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 10 (438 patients atteints de colite ulcéreuse et 343 atteints de maladie de Crohn), ont été répartis aléatoirement selon un ratio 2:1 pour recevoir l'infliximab S.C. 120 mg ou un placebo par voie S.C. toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 54. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon l'exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur de Janus Kinase (JAK) (oui/non), l'utilisation d'un traitement par corticostéroïdes oraux à la semaine 0 (oui/non) et la rémission clinique à la semaine 10 (oui/non).

Dans l'étude CT-P13 SC 3.7 (colite ulcéreuse), le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients en rémission clinique, définie par un sous-score de fréquence des selles et un sous-score endoscopique de 0 ou 1 point et un sous-score de saignement rectal de 0 point, à la semaine 54. Les résultats montrent que l'infliximab S.C. est plus efficace qu'un placebo pour induire la rémission clinique (43,2 % contre 20,8 %, respectivement). Les résultats des principaux paramètres secondaires (réponse clinique, amélioration endoscopique et histologique de la muqueuse et rémission sans corticostéroïdes à la semaine 54) montrent également une efficacité supérieure de l'infliximab S.C. par rapport au placebo.

Dans l'étude CT-P13 SC 3.8 (maladie de Crohn), les paramètres d'évaluation principaux évalués à la semaine 54 étaient la proportion de participants en rémission clinique, définie par un score CDAI de < 150 points, et la proportion de patients obtenant une réponse endoscopique, définie par une diminution ≥ 50 % du score SES-CD par rapport à la valeur de base. Les résultats montrent que l'infliximab S.C. est plus efficace qu'un placebo pour induire la rémission clinique (62,3 % contre 32,1 %, respectivement) et la réponse endoscopique (51,1 % contre 17,9 %, respectivement) à la semaine 54. Les résultats des principaux paramètres d'évaluation secondaires (proportion de patients obtenant une réponse au CDAI-100, une rémission clinique basée sur la douleur abdominale et la fréquence des selles, une rémission endoscopique et une rémission sans corticostéroïdes à la semaine 54) montrent également une efficacité supérieure de l'infliximab S.C. par rapport au placebo.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables ont été rapportés chez 72,3 % des patients ayant reçu l'infliximab S.C. dans l'étude CT-P13 SC 3.8 (Colombel 2023) et 67,6 % des patients dans l'étude CT-P13 SC 3.7 (Sands 2023), comparativement à 61,9 % et 59,3 % recevant le placebo dans chaque étude,

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

respectivement. Le profil d'innocuité était généralement comparable entre l'infliximab S.C. et le placebo dans les 2 études.

Étude en contexte de vie réelle (Smith 2022)

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique incluant 181 patients (115 atteints de maladie de Crohn et 66, de colite ulcéreuse) qui recevaient l'infliximab I.V. comme traitement de maintien, et ayant pour objectif d'évaluer les effets d'un passage à la formulation S.C., a été répertoriée. Le paramètre d'évaluation principal était le taux de persistance au traitement évalué aux mois 3, 6 et 12. Les résultats indiquent un taux élevé de persistance au traitement (92,3 %) pendant les 12 mois de suivi et de faibles taux d'immunogénicité, sans changement des indices d'activité clinique de la maladie ou des biomarqueurs. Les résultats montrent également des taux d'acceptation et de satisfaction élevés chez les patients recevant l'infliximab S.C.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens consultés soulignent que le choix de traitement pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse tient compte de plusieurs facteurs tels que la localisation de la maladie, le phénotype (sténosant ou fistulisant), l'âge et les comorbidités du patient. De plus, le choix de la voie d'administration (p. ex : S.C. ou I.V.) se fait en fonction du profil d'observance et des préférences du patient. L'infliximab I.V. est actuellement privilégié en cas de maladie sténosante ou fistulissante. Il est administré à la dose de 5 mg/kg, mais une intensification de la dose est nécessaire à long terme chez environ 60 % des patients. Les cliniciens consultés estiment qu'environ 30 à 50 % des patients recevant actuellement l'infliximab I.V. pourraient être transférés pour recevoir la formulation S.C., notamment ceux dont la maladie est stable, qui ont obtenu une bonne réponse à l'infliximab I.V. et qui préfèrent la formulation S.C. Cependant, ce transfert ne sera probablement pas effectué chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie, qui ont une réponse partielle à l'infliximab I.V., qui sont peu observants à leur traitement ou qui préfèrent la formulation I.V.

Les cliniciens consultés jugent que les résultats de l'étude CT-P13 SC 1.6 démontrant que la formulation S.C. est non inférieure à la formulation I.V. en ce qui concerne la concentration minimale d'infliximab sont rassurants pour la pratique clinique. De plus, les taux de réponse et de rémission clinique et endoscopique ainsi que celui de guérison des muqueuses, qui sont similaires avec chacune des formulations, correspondent à ce qui est observé en pratique clinique, selon l'avis des cliniciens consultés. Cependant, ils ont exprimé leurs inquiétudes par rapport à la dose fixe d'infliximab pour administration S.C. qui est recommandée selon la monographie de produit, soit 120 mg par voie S.C. toutes les 2 semaines. En pratique clinique, ils prévoient la nécessité d'une intensification de dose chez certains patients n'obtenant pas une réponse adéquate à la dose standard d'infliximab S.C. Ils notent par ailleurs que lors de l'étude CT-P13 SC 1.6, une augmentation de la dose à 240 mg était possible en cas de perte de réponse. En ce qui concerne les études CT-P13 SC 3.7 et CT-P13 SC 3.8, leurs résultats montrant une efficacité supérieure de l'infliximab S.C. par rapport au placebo, jugée cliniquement significative par les cliniciens consultés. Les

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

profils d'innocuité et d'immunogénicité sont comparables entre la formulation S.C. et I.V. et jugés acceptables par les cliniciens consultés.

Ils sont d'avis que la formulation S.C d'infliximab représente une option thérapeutique additionnelle pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse modérée à grave, principalement pour les patients dont la maladie est stable et qui ont eu une bonne réponse à l'infliximab par voie IV.

Besoin de santé

Actuellement, les patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn modérée à grave qui ne répondent pas aux traitements conventionnels peuvent être traités par des agents biologiques tels que les anti-TNF α (l'infliximab et l'adalimumab), le vedolizumab ou l'ustekinumab. L'infliximab administré en perfusion I.V. est utilisé dans la phase d'induction et de maintien. La perfusion I.V. nécessite le déplacement des patients vers une clinique de perfusion et peut provoquer des réactions liées à la perfusion. Ainsi, il existe un besoin de nouvelles options de traitement de maintien bien tolérées, efficaces et faciles à administrer.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'infliximab S.C. pour le traitement de maintien de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse modérée à grave.

Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Les résultats du paramètre principal l'étude CT-P13 SC 1.6 montrent la non-infériorité de l'infliximab S.C. par rapport à la formulation I.V.
- Bien qu'exploratoires, les résultats des paramètres secondaires suggèrent une efficacité similaire des formulations S.C. et I.V. à la semaine 54 en ce qui concerne la réponse et la rémission clinique et endoscopique ainsi que la guérison des muqueuses.
- Les résultats des études CT-P13 SC 3.7 (colite ulcéreuse) et CT-P13 SC 3.8 (maladie de Crohn) montrent que l'infliximab S.C. est supérieur au placebo pour induire la rémission clinique (maladie de Crohn et colite ulcéreuse) et la réponse endoscopique (maladie de Crohn) à la semaine 54. L'ampleur des effets est similaire à celle qu'ils observent en pratique clinique avec l'infliximab I.V., selon les cliniciens consultés.
- Les profils d'innocuité et d'immunogénicité sont comparables entre la formulation S.C. et I.V., et jugés acceptables par les cliniciens consultés.
- Le passage vers la formulation S.C. pourrait éviter aux patients de se rendre à une clinique de perfusion. De plus, la formulation S.C. diminue le risque de réactions liées à la perfusion.
- La solution injectable S.C. d'infliximab représenterait une option supplémentaire de traitement comme thérapie de maintien chez les patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn modérée à grave et qui ont obtenu préalablement une réponse clinique à l'infliximab I.V.

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

Les coûts d'acquisition de Remsima^{MC} SC et de ses comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coûts d'acquisition de Remsima^{MC} SC et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Présentation/Teneur/Format	Prix unitaire ^b	Coût de traitement par année ^{c,d}
Infliximab Remsima ^{MC} SC Sol. Inj. S.C. Celltrion	120 mg toutes les 2 semaines	Seringue ou stylo prérempli de 120 mg/ml (1 ml)	591,60 \$	16 154 \$ ^e
COMPARATEURS (INFLIXIMAB)				
Avsola ^{MC} Pd. Perf. I.V. Amgen	5 mg/kg toutes les 8 semaines	Fiole de 100 mg	493,00 \$	14 790 \$ ^f
Inflectra ^{MC} Pd. Perf. I.V. Pfizer	5 mg/kg toutes les 8 semaines	Fiole de 100 mg	525,00 \$	15 676 \$ ^f
Renflexis ^{MC} Pd. Perf. I.V. Organon	5 mg/kg toutes les 8 semaines	Fiole de 100 mg	493,00 \$	14 790 \$ ^f

Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; S.C. : Sous-cutanée; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (mars 2024)
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il inclut les coûts des services professionnels du pharmacien, la marge bénéficiaire du grossiste ainsi que les coûts indirects de perte de productivité associés à l'administration de la formulation intraveineuse.
- d Ce coût repose sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait, pendant la phase de maintien, 26 administrations de 120 mg d'infliximab pour la formulation S.C. et 6,5 administrations à la dose de 5 mg/kg pour la formulation intraveineuse.
- e Une dose de 240 mg peut également être retenue chez les patients ayant un poids ≥ 80 kg ou ceux n'ayant pas obtenu une réponse adéquate à la dose standard. Le coût de traitement par année est alors de 32 172 \$.
- f Notons qu'en pratique clinique, les posologies suivantes, dont certaines ne sont pas approuvées dans la monographie de produit, peuvent être utilisées en période de maintien : 5, 7,5 ou 10 mg/kg toutes les 4, 6 ou 8 semaines. Dans ces circonstances, le coût de traitement par année peut varier de 28 441 \$ à un maximum de 60 427 \$.

Le coût de traitement annuel en période de maintien par l'infliximab S.C., à la monographie de produit de 120 mg toutes les 2 semaines, est de 3 à 9 % supérieur à celui des autres versions biosimilaires d'infliximab s'administrant par voie I.V. Toutefois, une incertitude réside quant à la proportion de patients qui recevraient une dose intensifiée d'infliximab S.C. en raison d'un poids supérieur ou égal à 80 kg ou d'une réponse inadéquate à la dose standard. Le coût de traitement de ces patients pourrait alors être doublé (32 172 \$) et se situerait dans l'intervalle de ceux de l'infliximab I.V. lorsqu'une dose intensifiée est considérée (28 441 à 60 427 \$). Cependant, il est important de rappeler que selon les cliniciens consultés, les patients qui seraient transférés vers la formulation S.C. seraient ceux dont la maladie est stable et qui ont obtenu une bonne réponse à l'infliximab I.V. Ainsi, cette dernière comparaison serait vraisemblablement moins fréquente.

Il convient de rappeler que les 3 comparateurs avaient été jugés efficaces lors de leur évaluation par l'INESSS et qu'ils ont fait l'objet d'une entente d'inscription ([RAMQ 2023](#)).

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

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

L'infliximab S.C. s'administre toutes les 2 semaines alors que l'infliximab I.V. s'administre toutes les 8 semaines pendant le traitement de maintien. L'administration de l'infliximab S.C. peut s'effectuer par le patient lui-même à la suite d'un enseignement par un professionnel de la santé, ce qui réduit les déplacements vers les cliniques de perfusion et libère des ressources du système de santé. Par rapport à l'infliximab I.V., la formulation S.C. ne provoque pas de réactions liées à la perfusion et ne nécessite pas l'administration d'une prémédication.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Remsima^{MC} SC sur les listes des médicaments pour le traitement de maintien des adultes atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse modérée à grave et qui ne répondent pas aux traitements standards. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La non-infériorité de la formulation d'infliximab S.C. par rapport à la formulation I.V. a été démontrée dans l'étude CT-P13 SC 1.6. Les proportions de patients atteignant une réponse et une rémission tant cliniques qu'endoscopiques ainsi qu'une guérison des muqueuses avec chacune des 2 formulations sont similaires.
- Les cliniciens consultés estiment qu'environ 30 à 50 % des patients recevant actuellement de l'infliximab I.V. pourraient être transférés vers la formulation S.C., notamment ceux dont la maladie est stable, qui ont obtenu une bonne réponse avec l'infliximab I.V. et qui préfèrent la formulation S.C.
- L'administration de l'infliximab S.C. est moins contraignante que celle de l'infliximab I.V., et évite notamment les déplacements des patients vers des cliniques de perfusion, ainsi que les réactions liées à la perfusion.
- La solution injectable S.C. d'infliximab représenterait une option supplémentaire de traitement comme thérapie de maintien chez les patients atteints de la colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn modérées à graves et qui ont obtenu préalablement une réponse clinique à infliximab I.V.
- Le prix de vente garanti de 1 seringue ou stylo prérempli de 120 mg/ml de l'infliximab S.C. est de 591,60 \$. Son coût de traitement par année en période de maintien (16 154 \$) est supérieur à celui de l'infliximab I.V. (14 790 à 15 676 \$). Lorsque des doses intensifiées sont considérées, il est dans l'intervalle de ceux de l'infliximab I.V.
- Le remboursement de Remsima^{MC} SC ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour le produit ou ses comparateurs.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Celltrion Healthcare Co. Monographie de produit Remsima^{MC} SC. Yeonsu-gu; février 2024.
- Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et coll. A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(10):2014–25.
- Chen XL, Liang-huan Zhong LH, et coll. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2017;15:177.
- Colombel JF, Hanauer SB, Sandborn W, et coll. Subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) as maintenance therapy for Crohn's disease: A phase 3, randomised, placebo-controlled study (LIBERTY-CD) [Abstract DOP86]. *Journal of*

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

Crohn's and Colitis, Volume 17, Issue Supplement 1, February 2023, Pages i161–i162. Disponible à : https://academic.oup.com/ecco-icc/article/17/Supplement_1/i161/7009291

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Remsima^{MC} SC- Polyarthrite rhumatoïde. Québec. Qc : INESSS; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Remsima_SC_2021_08.pdf
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Rapport annuel de gestion 2022-2023. Québec. Qc : RAMQ; 2023. Disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/rapport-annuel-2022-2023.pdf
- **Sands BE, Hanauer SB, Colombel JF, et coll.** Subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) as maintenance therapy for ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, placebo-controlled study: Results of the LIBERTY-UC study [Abstract P492]. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 17, Issue Supplement 1, February 2023, Pages i623–i624. Disponible à : https://academic.oup.com/ecco-icc/article/17/Supplement_1/i623/7009878?login=false
- **Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et coll.** Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2021;160:2340–53.
- **Smith PJ, Critchley L, Storey D, et coll.** Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study. Journal of Crohn's and Colitis, 2022;16,1436–46.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

TECVAYLI^{MC}

Myélome multiple récidivant ou réfractaire

Avis transmis au ministre en mai 2024

Marque de commerce : Tecvayli

Dénomination commune : Téclistamab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneurs : 10 mg/ml (3 ml) et 90 mg/ml (1,7 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tecvayli^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MM R/R), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ pour le traitement de quatrième intention ou plus du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les personnes :
 - ayant déjà reçu un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps ciblant la protéine CD38;
et
 - dont la maladie est réfractaire au dernier traitement reçu;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le prescripteur devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

Il est à noter que le téclistamab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps bispécifique ciblant l'antigène de maturation des lymphocytes B, si celui-ci a été administré pour le traitement du myélome multiple.

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

Le traitement d'induction et la greffe autologue de cellules souches suivie d'un traitement d'entretien ne constituent que 1 seule intention de traitement.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hémato-oncologues et d'une pharmacienne, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du myélome multiple, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le téclistamab est une protéine de fusion bispécifique qui s'administre par voie sous-cutanée. Il s'agit d'un anticorps de type IgG4-PAA complet qui cible à la fois le récepteur CD3, exprimé à la surface des lymphocytes T, et l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), exprimé à la surface des cellules B malignes du myélome multiple (MM). Ses 2 sites de liaison permettent au téclistamab d'attirer les lymphocytes T CD3⁺ très près des cellules qui expriment le BCMA, afin de les activer et de mener à la lyse et à la mort subséquente des cellules qui expriment le BCMA.

Le téclistamab est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire qui ont reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et qui ont présenté une progression de la maladie au cours du dernier traitement ». Il a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente de résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude à répartition aléatoire de phase III, MajesTEC-3, comparant le téclistamab en combinaison avec le daratumumab au daratumumab en combinaison avec la pomalidomide et la dexaméthasone ou le daratumumab en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement de 2^e à 4^e intention des patients atteints d'un MM R/R ([NCT05083169](#)).

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

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Tecvayli^{MC} par l'INESSS. Ce produit a été évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

Il est à noter que l'elranatamab (Elrexio^{MC}), autre anticorps bispécifique ciblant le récepteur CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T et le BCMA, est présentement évalué par l'INESSS pour la même indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le MM est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui touche les plasmocytes, un type de lymphocytes B matures responsables de la sécrétion d'anticorps lors de la réponse immunitaire. Bien qu'il s'agisse de la 2^e hémopathie la plus répandue (10 à 17 % des cancers hématologiques) après le lymphome non hodgkinien (Das 2022, Dimopoulos 2021, Siegel 2021), le MM ne représente que le 15^e cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada (1,7 % des cas incidents) et la 14^e cause de décès par cancer (1,9 % des décès) (Brenner 2022). Selon les projections du Registre québécois du cancer, 1 066 nouveaux cas de MM ont été diagnostiqués en 2023 au Québec. De plus, 375 décès ont été enregistrés en 2020 ([SRQC 2023](#)). Dans les dernières décennies, la survie à 5 ans des patients s'est améliorée, passant de 28 % en 1975 à 56 % en 2012; environ 33 % des patients sont maintenant en vie à 10 ans (Das, Hemminki 2021). La survie médiane, estimée entre 4 et 10 ans, varie notamment selon l'âge au diagnostic, le risque cytogénétique et le stade de la maladie d'après les critères du *Revised – International Stadification System* (R-ISS) (Bobin 2020, Moreau 2017, Palumbo 2015, Van de Donk 2021). Ce type de cancer touche davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 69 ans; il touche rarement les personnes de moins de 45 ans (< 4 % des cas incidents; Bobin, Howlader 2021).

Le MM est une maladie évolutive grave, généralement incurable, qui se caractérise par des périodes de maladie progressive symptomatique et de maladie contrôlée par des traitements. Son évolution clinique est très variable en raison de l'hétérogénéité génétique importante découlant de l'accumulation de mutations génétiques somatiques et de l'apparition d'anomalies chromosomiques pendant le développement cellulaire des plasmocytes (Hemminki, Van de Donk). Les complications engendrées par la progression de la maladie comprennent l'apparition de lésions ostéolytiques entraînant des douleurs osseuses et des fractures pathologiques, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, le syndrome d'hyperviscosité, les cytopénies ainsi qu'une défaillance immunitaire qui se manifeste par une vulnérabilité accrue aux infections (Das).

Seul le MM actif symptomatique est traité; le MM indolent fait l'objet d'une surveillance active modulée selon le score de risque de progression (Dimopoulos). Tant le traitement initial du MM que les traitements de 2^e et 3^e intention reposent sur l'administration de thérapies systémiques qui contiennent habituellement une combinaison de corticostéroïdes, d'agents chimiothérapeutiques et de thérapies ciblées ou biologiques. Les multiples options de thérapies systémiques sont issues de 3 principales classes de molécules : 1) les agents immunomodulateurs (IMiD) comme la lénalidomide ou la pomalidomide, 2) les inhibiteurs du protéasome (IP) comme le bortézomib ou le carfilzomib (Kyprolis^{MC}) et 3) les anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD38 comme le daratumumab (Darzalex^{MC}) ou l'isatuximab (Sarclisa^{MC}) (Padala 2021, Dimopoulos, NCCN 2024). Ces thérapies peuvent être accompagnées de la dexaméthasone et d'un agent alkylant (cyclophosphamide). Le choix des thérapies subséquentes repose notamment sur

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

les traitements reçus antérieurement et l'état général du patient. L'efficacité attendue est réduite à chaque intention de traitement subséquente. Dans les dernières années, le schéma thérapeutique du MM R/R a évolué rapidement, en raison des nouvelles associations de médicaments utilisées. De ce fait, en 4^e intention, les options thérapeutiques sont limitées; il n'y a plus de standard de soins. Lorsque la maladie devient pentaréfractaire, c'est-à-dire réfractaire au bortézomib, au carfilzomib, au daratumumab, à la lénalidomide et à la pomalidomide, une chimiothérapie de secours, par exemple à base d'agents alkylants avec ou sans dexaméthasone, peut être administrée. Le caractère prometteur de l'idécabtagène vicleucel (ide-cel; Abecma^{MC}) et du ciltacabtagène autoleucel (cilta-cel; Carvykti^{MC}) (INESSS 2021, INESSS 2023), thérapies basées sur l'expression d'un récepteur antigénique chimérique à la surface des cellules T (CAR-T), a été reconnu par l'INESSS en 4^e intention ou plus après l'usage d'un IMiD, d'un IP et d'un AcM anti-CD38, mais ils ne sont pas inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*; le ministre ayant sursis à sa décision. Il est à noter que la commercialisation de l'ide-cel au Canada a été interrompue au mois de mars 2024. Les patients ne pouvant recevoir aucun de ces traitements se voient offrir les meilleurs soins de soutien ou de participer à des protocoles de recherche.

Besoin de santé

Le MM nouvellement diagnostiqué est généralement sensible à une variété de médicaments. Cependant, bien que la réponse obtenue initialement soit habituellement durable, aucun des traitements offerts n'est curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Les patients atteints de MM reçoivent donc au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement. À chaque rechute, la maladie devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter par les options thérapeutiques existantes, et l'espérance de vie des patients diminue. Au Québec, en 4^e intention de traitement ou plus, les principales options pouvant être offertes aux patients qui ont déjà reçu des traitements comprenant un IMiD, un IP et un AcM anti-CD38 sont les protocoles de recherche ou les meilleurs soins de soutien et leur efficacité attendue est respectivement incertaine ou très modeste. Par conséquent, il est souhaitable d'avoir des options de traitements supplémentaires pouvant prolonger la vie des patients, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorable. Puisque le MM touche particulièrement des personnes âgées pouvant présenter de nombreuses comorbidités, les nouveaux traitements doivent pouvoir être utilisés chez cette population. Il existe donc un besoin de thérapies efficaces, sécuritaires et maintenant la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude MajesTEC-1 (Moreau 2022, Martin 2023a) complétée par une analyse de la qualité de vie (Martin 2023b) ainsi que des données présentées au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en 2023 sous forme de présentations orales (Touzeau 2022, Usmani 2023) sont retenues pour l'évaluation. Des comparaisons indirectes, dont certaines ont été soumises par le fabricant, ont également été appréciées (Moreau 2023, Krishnan 2023, Mateos 2023), ainsi que des données non publiées.

Étude MajesTEC-1

Il s'agit d'un essai de phase I/II multicentrique, sans comparateur et à devis ouvert, qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du téclistamab. Il inclut 205 patients atteints d'un MM R/R, ayant reçu au moins 3 intentions de traitement, y compris un IMiD, un IP et un AcM anti-CD38, à moins d'une intolérance. Pour être admis, les patients devaient avoir un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une maladie mesurable selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG)

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

(Kumar 2016). Les participants étaient divisés en 2 cohortes selon leur exposition antérieure à un traitement ciblant le BCMA (CAR-T ou conjugué anticorps-médicament). La cohorte A regroupait les patients n'ayant pas été exposés à un traitement ciblant le BCMA (n = 165; soit 40 et 125 dans les phases I et II, respectivement) et la cohorte C, ceux ayant été exposés (n = 40).

Le téclistamab était administré, par voie sous-cutanée, à raison de 0,06 mg/kg le jour 1, 0,30 mg/kg le jour 3 et 1,5 mg/kg le jour 5 pendant la phase d'augmentation graduelle de la dose, puis de 1,5 mg/kg 1 fois par semaine jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal de la phase II est le taux de réponse objective (TRO) déterminé par un comité indépendant. Il est évalué chez la population en intention de traiter modifiée (ITTm), soit celle ayant reçu la dose recommandée pour la phase II de l'étude MajesTEC-1. Pour la cohorte A, l'hypothèse nulle est rejetée pour ce paramètre si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à 30 %. Pour la cohorte C, l'hypothèse nulle est rejetée pour ce paramètre si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à 15 %. Aucune correction statistique n'a été effectuée concernant les paramètres secondaires et les analyses de sous-groupes. Les résultats principaux de l'analyse dans les cohortes A et C, obtenus après des suivis médians respectifs de 14,1 et 12,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MajesTEC-1 (Moreau 2022, Touzeau 2022)

Paramètre d'évaluation	Téclistamab	IC95 %
COHORTE A (N = 165), SUIVI MÉDIAN DE 14,1 MOIS^a		
Taux de réponse objective ^{b,c}	63,0 %	55,2 à 70,4
Durée médiane de la réponse ^c	n = 104 18,4 mois	14,9 à NA
Très bonne réponse partielle ou mieux ^{c,d}	58,8 %	■ à ■
Réponse complète ou mieux ^{c,d}	39,4 %	■ à ■
Délai médian à la 1 ^{re} réponse ^c	n = 104 1,2 mois	nd
Survie médiane sans progression ^c	11,3 mois	8,8 à 17,1
Survie globale médiane	18,3 mois	15,1 à NA
Maladie résiduelle minimale indétectable ^{c,e}	26,7 %	20,1 à 34,1
COHORTE C (N = 40), SUIVI MÉDIAN DE 12,5 MOIS^f		
Taux de réponse objective ^{b,c}	52,5 %	36,1 à 68,5
Durée médiane de la réponse ^c	n = 21 NA	10,5 à NA
Réponse estimée à 12 mois	■ %	■ à ■
Très bonne réponse partielle ou mieux ^{c,d}	47,5 %	31,5 à 63,9
Réponse complète ou mieux ^{c,d}	27,5 %	14,6 à 43,9
Délai médian à la 1 ^{re} réponse ^c	n = 21 1,18 mois	nd
Survie médiane sans progression ^c	■ mois	■ à ■
Survie globale médiane	■ mois	■ à ■
Maladie résiduelle minimale indétectable ^{c,e}	17,5 %	7,3 à 32,8

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NA : Non atteinte; nd : Non disponible.

a Évaluée dans la population en intention de traiter modifiée, soit celle ayant reçu la dose recommandée pour la phase II de l'étude MajesTEC-1. Date de clôture des données pour cette analyse : 16 mars 2022.

b Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux, déterminée selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG, Kumar 2016).

c Évalué par un comité indépendant.

d Pourcentage de patients ayant obtenu une très bonne réponse partielle ou mieux, déterminée selon les critères de l'IMWG (Kumar).

e Défini par l'obtention, dans la population présentant une réponse complète ou mieux, d'un nombre de cellules tumorales persistant dans la moelle, inférieur au seuil de 10^{-5} (1 cellule tumorale/100 000 cellules), à toutes les évaluations prédéfinies. Exprimé en pourcentage de patients.

f Date de clôture des données pour cette analyse : 16 mars 2022.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve (phase I/II, devis ouvert, sans comparateur, en 2 phases et multicohorte), mais la qualité méthodologique est adéquate pour une étude ayant ce type de devis.
- L'absence de comparateur constitue une limite, car elle empêche de bien évaluer l'ampleur de l'effet. Néanmoins, un devis non comparatif est jugé acceptable dans une population ayant déjà

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

reçu une médiane de 5 traitements antérieurs comme celle de l'étude MajesTEC-1. En effet, il n'y a pas de standard de soins en 4^e intention de traitement ou plus du MM R/R.

- L'étude n'est pas réalisée à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Cependant, le TRO a été évalué par un comité indépendant selon des critères reconnus (Kumar), ce qui atténue ce risque de biais.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable. De plus, peu de participants ont été perdus de vue au suivi.
- Le choix du TRO comme paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour apprécier l'efficacité d'un traitement dans une étude de phase I/II, dont l'objectif est de générer des hypothèses. Néanmoins, la survie sans progression (SSP) ou la survie globale (SG) constituent des paramètres beaucoup plus informatifs pour évaluer l'efficacité clinique.
- Le TRO est le seul paramètre pour lequel un test d'hypothèse est prévu. Le seuil retenu est jugé adéquat compte tenu des résultats historiques chez les patients atteints de MM R/R. Les paramètres secondaires sont exploratoires en l'absence de correction statistique.
- La durée du suivi est adéquate pour l'évaluation du paramètre principal compte tenu du caractère avancé de la maladie.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients de la cohorte A sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 64 ans, 58,2 % étaient des hommes, 81,2 % étaient d'origine caucasienne et 66,7 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 1. En ce qui a trait aux caractéristiques de la maladie, 25,7 % des patients présentent des anomalies cytogénétiques à risques élevés (15,5 % del[17p], 10,8 % t[4:14] et 2,7 % t[4:16]), 17,0 %, une maladie extramédullaire et 12,3 %, une maladie de stade III selon les critères du système international de stadification (ISS; Palumbo). La majorité des patients (70,3 %) avaient été exposés à au moins 5 médicaments. De plus, 81,8 % avaient reçu une greffe de cellules souches. En ce qui concerne le statut réfractaire, 92,1 % étaient réfractaires à un IMiD, 86,1 %, à un IP, 89,7 %, à un AcM anti-CD38, 77,6 %, aux 3 classes de médicaments et 30,3 %, à au moins 5 médicaments appartenant à ces 3 classes. Les caractéristiques de base de la cohorte C sont semblables à celles de la cohorte A, quoiqu'un taux plus élevé de maladie extramédullaire (30 %) et de greffe de cellules souches (90 %) soit observé. De plus, 72,5 % avaient été exposés à un conjugué anticorps-médicament ciblant le BCMA et 37,5 %, à un CAR-T ciblant le BCMA.
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée correspond à celle à qui le traitement serait offert, mais elle diffère de la population vue majoritairement en clinique. Les participants de l'étude MajesTEC-1 sont notamment plus jeunes et présentent davantage une maladie à faible risque (concernant le risque cytogénétique et le stade selon l'ISS). Une proportion plus élevée que ce qui est attendu en pratique clinique a toutefois une maladie extramédullaire.

Efficacité

Les résultats de l'analyse après un suivi médian de 14,1 mois, effectuée dans la cohorte A, montrent que le téclistamab entraîne une réponse tumorale objective chez 63,0 % des patients atteints d'un MM R/R en 4^e intention ou plus, avec une durée médiane de la réponse de 18,4 mois. L'hypothèse nulle est rejetée, puisque la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil de 30 % prédéfini pour cette analyse. Les

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

résultats des analyses de sous-groupes indiquent que le TRO semble relativement uniforme dans tous les sous-groupes évalués. Certains sous-groupes semblent toutefois présenter des réponses moins profondes et chez un pourcentage moins élevé de patients, notamment pour les patients présentant ≥ 1 plasmocytome ($n = 28$) et ceux présentant au départ une maladie de stade ISS III ($n = 20$). Ces sous-analyses étant exploratoires, elles doivent être interprétées avec prudence. À la mise à jour des données (date de clôture du 4 janvier 2023; suivi médian de 22,8 mois), le TRO demeure le même avec une durée médiane de réponse de 21,6 mois. La SSP médiane est de 11,3 mois et la SG, de 18,3 mois. En ce qui a trait à la cohorte C, l'analyse à la date de clôture du 16 mars 2022 montre un TRO de 52,5 % et un taux de réponse complète ou mieux de 27,5 %. La durée médiane de la réponse n'est pas atteinte. La SSP est de ■ mois et la SG, de ■ mois. Toutefois, près de la moitié des patients, toutes cohortes confondues, ont reçu des traitements subséquents. Conséquemment et en l'absence de comparateur de surcroît, ces paramètres secondaires peuvent difficilement être appréciés; l'ampleur de l'efficacité différentielle par rapport aux traitements actuellement offerts à ce stade de la maladie est incertaine.

Innocuité

L'innocuité a été évaluée chez les 165 patients de la cohorte A et les 40 patients de la cohorte C ayant reçu au moins 1 dose de téclistamab. Dans la cohorte A, la totalité des patients a présenté au moins 1 effet indésirable; le plus fréquent était le syndrome de relargage des cytokines (SRC; 72,1 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 94,5 % des patients et les plus fréquents étaient la neutropénie (64,2 %), l'anémie (37,0 %), la lymphopénie (32,7 %), la thrombocytopénie (21,2 %) et la pneumonie (12,7 %). Des effets indésirables sérieux, dont 29,1 % étaient considérés comme liés au médicament, ont été rapportés par 64,8 % des participants. Des effets indésirables ayant mené à l'arrêt définitif du traitement et considérés comme liés au téclistamab sont survenus chez 0,6 % des patients. Cinq patients sont décédés en lien avec le traitement : 2 décès causés par la COVID-19, 1 causé par une pneumonie à streptocoque, 1 causé par une leucoencéphalopathie multifocale progressive et 1 causé par une insuffisance hépatique. Parmi les effets indésirables d'intérêt, les plus importants sont les SRC, les syndromes de neurotoxicité associés aux cellules effectrices immunitaires (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, [ICANS]) et les effets neurotoxiques. La majorité des SRC étaient de grade 1 ou 2 (grade 3 ou 4 : 0,6 %) et leur apparition a été observée majoritairement aux 3 premières doses de téclistamab. Parmi les participants, 36,4 % ont dû recevoir du tocilizumab et 8,5 %, un corticostéroïde. Des ICANS, tous de grade ≤ 2 , ont été rapportés chez 5 patients. En ce qui a trait aux neurotoxicités, 24 patients en ont rapporté, dont 1 de grade ≥ 3 . Les résultats d'innocuité de la cohorte C sont semblables à ceux de la cohorte A.

Qualité de vie

Une analyse exploratoire de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude MajesTEC-1 (Martin 2023b). Cette analyse inclut tous les patients de la cohorte A ayant participé à la phase II de l'étude ($n = 125$). Les questionnaires utilisés, soit le *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30* (EORTC QLQ-C30) et l'*EuroQol Five-Dimensional Five-Level Questionnaire* (EQ-5D-5L), sont reconnus et validés. Les taux de remplissage des questionnaires en début d'étude étaient supérieurs à 77 %. Ce taux est demeuré élevé ($> 77\%$) jusqu'au 8^e cycle de 28 jours, puis une attrition du nombre de répondants a été relevée dans les cycles subséquents. La proportion de patients présentant des améliorations cliniquement significatives par rapport aux valeurs de départ (*minimal clinically important differences* [MCID]) selon les seuils de signification établis dans la littérature (≥ 10 points pour l'EORTC QLQ-C30 et ≥ 7 points pour le EQ-5D-5L; Cocks 2008, Herdman 2011), semblait

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

augmenter graduellement au fil du temps sur toutes les échelles. En ce qui concerne le questionnaire EORTC QLQ-C30, une amélioration cliniquement significative de la douleur et la fatigue a été observée chez plus de 1/3 des patients ayant rempli les questionnaires entre les cycles 4 et 12 et chez plus de la moitié de ceux les ayant remplis au cycle 12. Une amélioration cliniquement significative de l'état de santé globale et des sous-échelles liées au fonctionnement a été notée chez plus de 50 % et chez 25 à 50 % des patients, respectivement. Les changements du score EQ-5D-5L suggèrent une amélioration de l'état de santé général entre les cycles 2 et 12. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car l'étude présente des limites qui peuvent mener à une surestimation de la qualité de vie. Par conséquent, l'INESSS ne peut tirer des conclusions fiables concernant l'effet du téclistamab sur la qualité de vie des patients.

Administration du téclistamab toutes les 2 semaines

Le protocole de l'étude MajesTEC-1 permettait le passage à l'administration du téclistamab toutes les 2 semaines chez les patients de la phase I ayant obtenu une réponse partielle ou mieux et ayant reçu au moins 4 cycles de traitements, ainsi que chez ceux de la phase II ayant obtenu une réponse complète ou une réponse complète stricte et ayant reçu au moins 6 cycles de traitement.

Une analyse *post hoc*, présentée au congrès de l'ASCO en 2023 sous forme de présentation orale (Usmani 2023), s'est intéressée à cette sous-population (n = 63).

Sur les 165 patients de la cohorte A, 104 ont obtenu une réponse tumorale objective. Parmi ceux-ci, 63 ont reçu le téclistamab toutes les 2 semaines (38,2 % de la cohorte A; Phase I, n = 22; Phase II, n = 41). Les caractéristiques de base des patients de cette sous-population sont bien détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 64 ans, 57,1 % étaient des hommes, 87,3 % étaient d'origine caucasienne, 24,1 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 4,8 %, une maladie de stade III selon les critères ISS. En ce qui concerne le statut réfractaire, 74,6 % étaient réfractaires aux 3 classes de médicaments et 34,9 %, à au moins 5 types de médicaments. De plus, 7,9 % avaient une maladie extramédullaire. Au moment du changement de schéma d'administration, 54 (85,7 %) patients avaient une RC ou mieux, 8 (12,7 %) avaient une très bonne RP ou mieux et 1 (1,6 %) avait une RP. Le délai médian pour passer de la 1^{re} dose hebdomadaire à la 1^{re} dose toutes les 2 semaines était de 11,3 mois (phase I : 6,8 mois et phase II : 12,7 mois).

Après un suivi médian d'environ 23 mois (date butoir : 4 janvier 2023), les résultats de cette analyse montrent que la réponse s'est maintenue chez 42 patients, dont 41 étaient toujours en traitement. La durée médiane de la réponse chez cette sous-population n'a pas été atteinte. De plus, 68,7 % de tous les patients de cette sous-population ont maintenu une réponse pendant 2 ans ou plus, à partir de leur réponse initiale. Quatorze patients ont eu une progression de la maladie, 5 sont décédés (4 à cause du COVID-19), 1 a reçu une thérapie subséquente et 1 a abandonné l'étude (retrait du consentement).

En ce qui a trait à l'innocuité, le profil de toxicité est semblable à celui de la population en ITTm. Toutefois, il est à noter que le taux d'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou plus dans la période de 12 à 18 mois après le début de traitement était plus faible chez les patients qui ont diminué la fréquence d'administration, par rapport à ceux qui ont poursuivi l'administration hebdomadaire (15,6 % contre 33,3 %).

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

Comparaisons indirectes

Le comparateur jugé le plus approprié actuellement au Québec pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du téclistamab en 4^e intention de traitement ou plus du MM R/R est les meilleurs soins de soutien. Aucune donnée comparant directement ou indirectement le téclistamab aux meilleurs soins de soutien n'est toutefois disponible. Le cilta-cel représente également un comparateur d'intérêt, bien que ce traitement ne soit pas encore inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. En l'absence de données comparant directement le téclistamab au cilta-cel, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant le téclistamab sont issues de la cohorte A de l'étude MajesTEC-1. L'extraction des données de cette étude provient de la mise à jour du 4 janvier 2023.
- Quant aux données cliniques sur le comparateur, elles ont été obtenues dans le cadre de l'étude CARTITUDE-1 (Berdeja 2021), étude prospective de phase Ib/II multicentrique, sans comparateur et à devis ouvert, dont les données individuelles des patients ont été tirées après un suivi médian de 22,7 mois.
- Ces 2 études sont considérées comme étant de faible niveau de preuve.
- Les 165 patients de la cohorte A de l'étude MajesTEC-1 ont été appariés aux 113 patients de l'étude CARTITUDE-1 à l'aide d'un score de propension, après ajustement selon les critères d'admissibilité et les facteurs pronostiques.
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le statut réfractaire, le stade de la maladie selon les critères ISS, le risque cytogénétique, la maladie extramédullaire, le temps écoulé avant la progression à l'intention de traitement antérieure, le nombre d'intentions de traitement antérieures, le temps écoulé depuis le diagnostic initial, la durée moyenne de traitement aux intentions précédentes, l'âge, le taux d'hémoglobine, le taux de lactate déshydrogénase, la clairance de la créatinine, l'ECOG, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'ethnicité, le sexe et le type de MM. Elles ont été jugées pertinentes par les cliniciens consultés, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants.
- La méthode utilisée pour appairer les populations, soit la probabilité inverse pour la pondération du traitement (*inverse probability for treatment weighting* -IPTW) avec une pondération de la moyenne des effets individuels du traitement pour la population d'étude (*average treatment effect in the treated population* – ATT), a permis de conserver la taille initiale des échantillons des groupes téclistamab et cilta-cel, ce qui est jugé adéquat.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas nécessairement le cas de celle-ci. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont notamment la SSP, la SG, la durée de la réponse et le temps écoulé jusqu'au traitement subséquent, paramètres considérés comme pertinents dans le contexte du MM R/R en 4^e intention de traitement ou plus. Dans les 2 études, la SSP et la durée de la réponse ont été évaluées par un comité indépendant selon les critères de l'IMWG. De plus, les définitions de la SG et du temps écoulé jusqu'au traitement subséquent étaient les mêmes.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

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

Après ajustement des caractéristiques des populations, les résultats de cette comparaison indirecte suggèrent que le cilta-cel est plus efficace que le téclistamab dans une population correspondant à celle de l'étude CARTITUDE-1. La SSP, la SG et le temps écoulé jusqu'au traitement subséquent sont en faveur du cilta-cel et les intervalles de confiance excluent la valeur 1. En ce qui a trait à la durée de la réponse, l'estimation ponctuelle est en faveur du cilta-cel, mais l'intervalle de confiance inclut la valeur 1. Ces résultats sont cependant empreints d'incertitude, notamment du fait qu'ils proviennent d'une comparaison indirecte non ancrée dans laquelle certains facteurs pronostiques n'ont pas été ajustés. En général, les résultats de cette comparaison indirecte semblent néanmoins plausibles. L'efficacité relative du téclistamab par rapport au cilta-cel dans une population similaire à celle de MajesTEC-1 et dans le contexte québécois actuel demeure toutefois inconnue. Selon les cliniciens, il demeure que la population qui recevrait le cilta-cel pourrait être davantage sélectionnée que celle qui recevrait le téclistamab, notamment en termes de rapidité d'évolution de la maladie, de comorbidités et d'accessibilité au traitement.

Le fabricant a également soumis plusieurs comparaisons indirectes ajustées par appariement publiées (Moreau 2023, Krishnan 2023, Mateos 2023) et non publiées ayant pour but de comparer l'efficacité du téclistamab à celle d'un panier d'associations de médicaments qui étaient antérieurement administrées à ce stade de la maladie, notamment les associations carfilzomib/dexaméthasone (Kd), pomalidomide/dexaméthasone (Pd), carfilzomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (KCd) et pomalidomide/cyclophosphamide/dexaméthasone (PCd). Étant donné qu'actuellement, ces associations ne sont plus couramment utilisées comme traitement de 4^e intention ou plus du MM R/R, selon les cliniciens consultés, elles n'ont pas été jugées pertinentes pour l'évaluation. Par conséquent, elles n'ont pas été retenues dans les présents travaux.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du téclistamab, l'INESSS a reçu 1 communication de l'association Myélome Canada. Celle-ci fait état des résultats d'un sondage, réalisé en août et septembre 2023, sur la perspective des patients au sujet de leur cancer, de leur expérience de traitement et du téclistamab. Au total, 36 patients et proches aidants ont répondu au sondage. La plupart étaient canadiens (34 personnes), dont 8 Québécois. Onze patients ont reçu ou reçoivent le téclistamab.

Les répondants ont témoigné des répercussions négatives de la maladie sur leur fonctionnement et sur leur qualité de vie, notamment la perte du désir sexuel ainsi que l'altération de leur capacité à voyager, à travailler et à faire de l'exercice. Dans le contexte de leur traitement, la majorité des patients croient qu'une meilleure gestion des effets indésirables ainsi qu'une meilleure efficacité aurait un impact positif significatif sur leur qualité de vie. Les principaux effets indésirables préoccupant les patients sont les neurotoxicités, le SRC et les infections.

Les avantages le plus largement attendus par les patients, s'ils étaient admissibles au téclistamab, sont un meilleur contrôle des symptômes du myélome, une espérance de vie prolongée et une meilleure qualité de vie. De plus, si le traitement au téclistamab leur était accessible, la majorité des répondants souhaiterait le recevoir si leur médecin le considérait comme la meilleure option. Toutefois, la majorité des patients considèrent que le profil d'effets indésirables est préoccupant.

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

Au moment du sondage, les 11 patients ayant reçu le téclistamab continuaient leur traitement et leur durée de traitement variait de moins de 3 mois à 2 ans ou plus. Aucun des patients ne mentionnait de récurrence pendant leur traitement. La majorité de ces patients a séjourné à l'hôpital pendant la phase d'augmentation de la dose, soit de 4 nuits à 4 semaines. Concernant les effets indésirables, les infections respiratoires, la COVID-19, les infections fongiques et l'ICANS étaient plutôt intolérables. La majorité de ces patients considèrent le profil d'effets indésirables comme gérable.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications provenant du Groupe des maladies plasmocytaires du Québec (GMPQ), du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP) et de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Perspective du GMPQ

La lettre du GMPQ fait état du grand besoin de santé des patients atteints d'un MM R/R. En effet, le MM est un cancer morbide et incurable. La majorité des patients présentant une rechute après la 3^e intention de traitement sont réfractaires aux 3 classes de médicaments efficaces, soit les IMiD, les IP et les AcM anti-CD38. Pour ceux n'étant pas réfractaires à la pomalidomide ou au carfilzomib à ce stade de la maladie et pouvant y être exposés, les bénéfices potentiels sont très modestes. Ainsi, les meilleurs soins de soutien et la radiothérapie locale sont souvent les seules options possibles. De l'avis du GMPQ, le téclistamab permettrait de combler un besoin de santé en 4^e intention ou plus chez les patients ayant été exposés aux 3 familles de traitement efficace. D'ailleurs, ce besoin de santé pourrait aussi être partiellement comblé par les thérapies CAR-T et les conjugués anticorps-médicament; toutefois, aucune de ces options n'est actuellement remboursée au Québec.

Le GMPQ souligne qu'en raison de son profil d'effets indésirables, notamment les SRC, la neurotoxicité et les infections « parfois » opportunistes, le téclistamab serait réservé à des patients en bon état de santé général. Cependant, compte tenu de son efficacité impressionnante en termes de réponse et de durabilité de la réponse, son remboursement est justifié. De plus, le GMPQ estime que le remboursement du téclistamab pourrait induire un changement majeur du paradigme de traitement actuel pour les personnes atteintes d'une maladie avancée. En effet, le téclistamab permet de traiter le MM R/R par un nouveau mécanisme d'action, en dirigeant les lymphocytes T vers les cellules myélomateuses par l'intermédiaire de l'expression du BCMA, et en surmontant ainsi les mécanismes de résistance aux approches plus traditionnelles. Cette approche permettrait d'offrir une 4^e intention de traitement à ces patients.

Finalement, en se basant sur les résultats de la cohorte C de l'étude MajesTEC-1, le GMPQ est favorable à l'utilisation du téclistamab chez des patients ayant préalablement été exposés à une thérapie ciblant le BCMA.

Perspective du CEPSP

Le CEPSP mentionne que la formulation par voie sous-cutanée simplifie l'administration du téclistamab. Toutefois, les centres souhaitant offrir ce traitement doivent être bien outillés concernant la gestion des SRC. De surcroît, dans l'éventualité d'effets indésirables graves, une coordination avec des unités de soins intensifs doit être établie. Il existe aussi le besoin d'un guide d'utilisation pour la prise en charge des

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

toxicités majeures liées à l'utilisation des thérapies telles que les CAR-T et les anticorps bispécifiques. Un guide d'utilisation, spécifiquement pour la gestion des anticorps bispécifiques, est en cours de conception par une sous-équipe du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Le CEPSP rappelle aussi l'importance de l'utilisation du tocilizumab pour la gestion des SRC liés à l'administration du téclistamab.

Perspective de l'AQPP

L'AQPP est d'avis qu'une étroite collaboration entre les pharmaciens communautaires et les intervenants du milieu hospitalier ou les centres d'expertise doit être établie afin d'assurer une prise en charge optimale des patients et des effets indésirables qu'ils pourraient développer.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens consultés par l'INESSS sont les suivants :

Le MM est, à quelques exceptions près, une maladie incurable. À chacune des rechutes, elle devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter. Selon les cliniciens consultés, la presque totalité des patients traités pour le MM aura été exposée à la lénalidomide et à un AcM anti-CD38 dans les 1^{res} intentions de traitement. Dans le contexte québécois actuel, les patients qui se rendent en 4^e intention de traitement auront été exposés à la plupart des options offertes (bortézomib, carfilzomib, lénalidomide, pomalidomide, daratumumab ou isatuximab), puisque les nouvelles lignes directrices préconisent l'utilisation des trithérapies, voire des quadrithérapies (NCCN). Cela a comme conséquence de rendre la majorité des patients, en 4^e intention de traitement, pentaréfractaires, c'est-à-dire réfractaires à un AcM anti-CD38, ainsi qu'aux 2 IMiD et aux 2 IP offerts actuellement au Québec. Il n'y a donc pas de standard de soins en 4^e intention ou plus, les patients vont donc se faire offrir des protocoles de recherche ou les meilleurs soins de soutien. À ce stade de la maladie, l'espérance de vie des patients est de moins de 6 mois, et rares sont ceux qui dépassent 12 mois. Les patients qui reçoivent les meilleurs soins de soutien ont une espérance de vie encore plus courte, estimée à moins de 3 mois.

En ce qui concerne le besoin de santé à cette intention de traitement, les cliniciens consultés sont d'avis que le maintien de la qualité de vie est le paramètre le plus important pour ces patients. Bien que des traitements pouvant retarder la progression de la maladie et prolonger la vie des patients soient souhaitables, le maintien de la qualité de vie à cette phase terminale de la maladie est essentiel. De plus, l'accès aux traitements n'est pas couvert de façon équitable pour tous les patients au Québec; le manque d'expertise et de ressources dans certaines régions pourrait rendre l'accessibilité de traitements comme les anticorps bispécifiques ou les CAR-T plus difficile. Également, ce type de thérapie peut nécessiter l'expertise de certains spécialistes tels que les infectiologues, les pneumologues et même les ophtalmologistes, pour la gestion d'effets indésirables. Les cliniciens mentionnent également que, malgré leur efficacité, les CAR-T ne combleraient que partiellement le besoin de santé, s'ils étaient remboursés, puisque la majorité des patients n'y seraient pas admissibles. À cet égard, ils mentionnent notamment le délai de fabrication de 4 à 5 semaines des CAR-T, qui empêchent les patients ayant une maladie agressive de les recevoir. D'ailleurs, un des cliniciens consultés mentionne que d'après son expérience, environ 75 % des patients en 4^e intention n'auraient pas le temps d'attendre la fabrication d'un CAR-T sans que l'issue leur soit fatale; ces patients présentent souvent des progressions dans un délai de moins de 1 semaine. Les anticorps bispécifiques, tel le téclistamab, peuvent quant à eux être administrés rapidement, dans un délai maximum de 24 à 48 heures suivant l'ordonnance. De plus, la rareté des emplacements de fabrication CAR-T (*CAR-T slots*) ainsi que le manque de lits dans les centres désignés pour l'administration des CAR-T empêcheraient le traitement de tous les patients admissibles à cette thérapie. De surcroît, l'administration des anticorps bispécifiques peut, selon eux, être implantée dans un plus grand nombre

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

de centres au Québec, contrairement aux CAR-T qui, pour le moment, ne peuvent être administrés que dans certains centres désignés. Finalement, la toxicité associée aux CAR-T est jugée plus importante que celle associée aux anticorps bispécifiques, ce qui réduit considérablement la population admissible à cette thérapie.

En ce qui concerne le passage à l'administration du téclistamab toutes les 2 semaines, certains cliniciens sont d'avis qu'une diminution de la fréquence d'administration pourrait être appropriée pour des patients ayant une maladie contrôlée et voulant limiter leurs déplacements à l'hôpital. D'autres cliniciens mentionnent cependant qu'en l'absence d'autre option remboursée pour le traitement du MM R/R en 4^e intention ou plus, ils ne proposeraient pas de diminution de la fréquence d'administration à leurs patients en raison de l'incertitude sur le risque de progression de la maladie. Ils soulignent que les données appuyant ce changement posologique proviennent d'une sous-population exploratoire de petite taille (n = 63). Ces cliniciens sont d'avis que des données supplémentaires à l'appui du changement de la fréquence d'administration sont nécessaires.

Les cliniciens conviennent que les données de MajesTEC-1 appuyant l'utilisation du téclistamab chez les patients atteints d'un MM R/R proviennent d'une étude de faible niveau de preuve. Néanmoins, ils sont d'avis que malgré l'absence de comparateur, les résultats de l'étude MajesTEC-1 sont impressionnants. Des résultats de TRO, de SSP et de SG de cette ampleur chez une population ayant reçu plusieurs intentions de traitement (en médiane 5 intentions de traitement) et, dans sa plupart, pentaexposée (70,3 %) et multiréfractaire (77,6 % triple-réfractaire et 30,3 % pentaréfractaire) sont considérés comme cliniquement significatifs par les cliniciens consultés. Il a été mentionné aussi que la rapidité de la réponse est intéressante : l'efficacité de la thérapie peut être constatée dans un délai de moins de 3 mois. En outre, les cliniciens mentionnent que les résultats exploratoires de la cohorte C suggèrent une certaine efficacité du téclistamab chez une population ayant déjà été exposée à un traitement ciblant le BCMA. Il serait donc envisageable d'utiliser le téclistamab à la suite d'un traitement à base de CAR-T.

Bien qu'ils ne disposent pas de comparaison directe, les cliniciens sont d'avis qu'il est plausible que le téclistamab soit plus efficace que les traitements auparavant utilisés, mais moins efficaces que le cilta-cel. Ils sont également d'avis que le profil de toxicité associé au téclistamab semble similaire à celui observé dans le cas des traitements ciblant les lymphocytes T. D'ailleurs, les cliniciens consultés estiment que ce profil est plus facile à tolérer que celui associé aux thérapies CAR-T. Bien que ce traitement puisse causer des effets indésirables d'ordre hématologique et gastro-intestinal ainsi que de la fatigue, ces effets indésirables peuvent être pris en charge par l'équipe de soins, puisque ce profil d'innocuité est semblable à celui des thérapies offertes aux patients pour le traitement du MM R/R.

Le SRC est un effet indésirable fréquent des anticorps bispécifiques. À cet égard, les cliniciens consultés sont d'avis que l'utilisation du tocilizumab est essentielle à leur gestion. Certains cliniciens mentionnent que l'administration prophylactique du tocilizumab est offerte à tous leurs patients recevant le téclistamab, alors qu'il n'était administré qu'en cas de SRC actif dans l'étude MajesTEC-1 (36,4 % des patients). Ce traitement prophylactique diminue de façon importante l'incidence de SRC et prévient les hospitalisations lors de la phase d'augmentation de la dose, ce qui permet l'administration du téclistamab en clinique externe des centres spécialisés. De façon unanime, les cliniciens mentionnent que s'ils n'avaient pas recours à l'utilisation du tocilizumab, que ce soit de façon prophylactique ou pour le

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

traitement d'un SRC en cours, ils n'utiliseraient pas le téclistamab. Sans l'utilisation du tocilizumab, les risques qu'un patient ait besoin de soins intensifs et le risque de décès sont trop grands.

Des risques accrus d'infection sont aussi associés avec l'administration du téclistamab, notamment les pneumonies et les infections à la COVID-19. Certains des cliniciens consultés mentionnent que dans la pratique québécoise, tous les patients qui reçoivent du téclistamab vont se faire offrir des immunoglobulines, ce qui a un effet bénéfique sur l'incidence des infections, en réduisant les risques d'infections de près de 50 % chez ces patients.

Les données de qualité de vie sont rassurantes. Certains cliniciens ont mentionné, selon leur expérience clinique, que les patients traités par un anticorps bispécifique, notamment le téclistamab, semblent atteindre le meilleur niveau de qualité de vie possible en comparaison de l'ensemble des traitements reçus au cours de la maladie.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

- Le MM R/R est une maladie incurable ayant un sombre pronostic en 4^e intention de traitement ou plus. En raison de l'absence de standard de traitement après l'utilisation d'un IMiD, d'un IP et d'un AcM anti-CD38, il y a un besoin non comblé, important, à ce stade de la maladie.
- En 4^e intention de traitement ou plus, l'espérance de vie des patients qui se font offrir un protocole de recherche est généralement de moins de 12 mois. Les patients qui reçoivent les meilleurs soins de soutien ont une espérance de vie encore plus courte, estimée à moins de 3 mois.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité reposent sur l'étude MajesTEC-1, dont le devis est de faible niveau de preuve (phase I/II, sans comparateur et sans insu). Le téclistamab entraîne un TRO de 63,0 % et des médianes de durée de la réponse et de SSP de 18,4 et de 11,3 mois, respectivement. La médiane de SG est de 18,3 mois après un suivi médian de 14,1 mois. Les cliniciens consultés jugent ces résultats cliniquement significatifs et inattendus dans cette population multitraitée. Des incertitudes demeurent sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés et l'ampleur des résultats de la SG. En l'absence d'un groupe comparateur dans l'étude MajesTEC-1, l'ampleur de l'effet ne peut être appréciée par rapport aux meilleurs soins de soutien.
- L'absence de données comparatives empêche de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité du téclistamab par rapport au comparateur le plus pertinent, soit les meilleurs soins de soutien. Les résultats de la comparaison indirecte indiquent que le téclistamab semble moins efficace que le cilta-cel, comparateur potentiel dans le futur. L'interprétation de cette comparaison doit être faite avec prudence, car en raison des limites méthodologiques, les résultats sont empreints d'une grande incertitude.
- Le profil d'innocuité du téclistamab comporte des effets indésirables fréquents, parfois graves, dont le SRC et les toxicités neurologiques. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court terme, lors de la phase d'augmentation de la dose. L'utilisation du tocilizumab est requise pour la gestion des SRC.
- Les résultats de l'analyse des données de qualité de vie suggèrent que le téclistamab améliore la qualité de vie des patients; ces résultats sont appuyés par l'opinion des cliniciens consultés par

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

l'INESSS. Toutefois, aucune conclusion formelle sur ce paramètre ne peut être tirée, en raison des nombreuses limites associées à cette analyse.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du téclistamab est reconnue pour le traitement de 4^e intention du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MM R/R), chez les patients ayant déjà reçu 1 agent immunomodulateur, 1 inhibiteur du protéasome et 1 anticorps monoclonal anti-CD38.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont sensibles au grand besoin de santé des patients atteints de MM R/R en 4^e intention ou plus, dans le contexte où leur pronostic est sombre et où la maladie peut être rapidement mortelle en l'absence d'un traitement approprié.
- Selon les membres, bien que les principales données examinées proviennent d'une étude de faible niveau de preuve (MajesTEC-1), les résultats d'efficacité, notamment le taux de réponse objective, la survie sans progression, la survie globale et le court délai de la réponse à ce stade de la maladie, sont suffisamment importants pour reconnaître les bénéfices cliniques du téclistamab. Chez les patients atteints d'un MM RR en 4^e intention de traitement ou plus, l'espérance de vie est faible et le pronostic, sombre. Certains membres rappellent qu'en l'absence de comparaison avec les meilleurs soins de soutien, l'ampleur de l'effet ne peut toutefois être quantifiée.
- Selon les membres, les résultats des comparaisons indirectes portent à croire que le téclistamab aurait une efficacité inférieure à celle du cilta-cel. Toutefois, étant donné que ces traitements ne s'adressent pas aux mêmes patients, ils considèrent que le téclistamab demeure une option pertinente dans l'arsenal thérapeutique.
- Les membres sont d'avis que les effets indésirables graves peuvent avoir des conséquences importantes sur certains patients et ne doivent pas être sous-estimés, principalement à la survenue du syndrome de libération des cytokines, de syndromes de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires et d'effets neurotoxiques. Toutefois, compte tenu du pronostic sombre de la maladie, du fait que la majorité des effets indésirables connus surviennent à court terme, et de l'expérience acquise par les cliniciens dans la gestion de ces événements, ils considèrent que le profil d'innocuité de la thérapie est acceptable. À cet égard, ils soulignent les propos des cliniciens qui considèrent que les effets indésirables observés dans l'étude MajesTEC-1 correspondent à ceux attendus de ce type de thérapie.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Tecvayli^{MC} se trouve dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Tecvayli^{MC}

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours ^c
Téclistamab, Sol. Inj. S.C. Tecvayli ^{MC}	0,06 mg/kg au jour 1, puis 0,3 mg/kg au jour 3, puis 1,5 mg/kg au jour 5, puis 1,5 mg/kg 1 fois par semaine	1 322 \$/fiolle de 30 mg/3 ml 6 741 \$/fiolle de 153 mg/1,7 ml	Période 1 : 29 608 \$ Périodes subséquentes : 26 964 \$ ^d

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit.

b Il s'agit du prix de vente soumis par le fabricant.

c Ce calcul tient compte d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

d Advenant le passage à une administration toutes les 2 semaines, le coût d'acquisition par période subséquente de 28 jours serait plutôt de 13 482 \$.

À titre informatif, le cilta-cel (Carvikty^{MC}) a récemment fait l'objet d'une recommandation d'inscription en octobre 2023 ([INESSS 2023](#)); le ministre a depuis sursis à sa décision. Son coût d'acquisition est de 632 455 \$ pour 1 dose unique par patient.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du téclistamab comparativement aux associations Kd, KCd, Pd et PCd ainsi qu'au cilta-cel pour le traitement de 4^e intention ou plus du MM R/R. Ces analyses s'appuient notamment sur les données de l'étude MajesTEC-1 et des comparaisons indirectes précitées. Selon le fabricant, le RCUI du téclistamab, selon une approche déterministe, est estimé à ■ \$/QALY gagné comparativement aux associations Kd, KCd, Pd et PCd. Comparativement au cilta-cel, le téclistamab ■ (■ QALY; ■ \$).

Selon l'INESSS, étant donné que les associations à base de carfilzomib et de pomalidomide ne sont plus couramment utilisées comme traitement de 4^e intention ou plus, une comparaison avec celles-ci est peu pertinente. Comparativement au cilta-cel, bien que le téclistamab semble moins efficace, l'ampleur demeure incertaine en raison des limites de la comparaison indirecte. De plus, l'efficacité relative du téclistamab par rapport à celle du cilta-cel, dans une population similaire à celle de l'étude MajesTEC-1 ou à celle traitée au Québec, demeure inconnue. L'INESSS ne peut donc évaluer l'efficacité du téclistamab comparativement au cilta-cel dans ce contexte.

L'INESSS privilégie une comparaison avec les meilleurs soins de soutien, qui correspondent au comparateur jugé le plus approprié actuellement au Québec en 4^e intention de traitement ou plus du MM R/R. Puisqu'aucune donnée comparant le téclistamab aux meilleurs soins de soutien n'est disponible, l'efficacité du téclistamab ne peut être adéquatement évaluée. Au regard des incertitudes importantes, principalement liées à la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien ainsi qu'à la survie après la progression (SPP) des patients recevant le téclistamab, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoeconomique du fabricant afin de générer différents scénarios exploratoires traduisant l'incertitude entourant ces paramètres.

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

Principales modifications effectuées par l'INESSS

- SG et SSP des patients recevant les meilleurs soins de soutien : En s'appuyant sur l'avis des cliniciens consultés, l'INESSS retient une SG moyenne de 3 mois. Des valeurs autres de 6 et 9 mois ont également été explorées en analyse de sensibilité. Puisque ces patients ont épuisé toutes les options de traitement disponibles, une SSP nulle est supposée et leur qualité de vie est considérée comme équivalente à celle des patients dont la maladie a progressé après avoir reçu le téclistamab.
- Coûts associés aux meilleurs soins de soutien : Seuls les coûts de suivi et de fin de vie ont été considérés.
- Posologie du téclistamab : Dans l'étude MajesTEC-1, 63 patients sont passés de l'administration hebdomadaire à l'administration toutes les 2 semaines. Cela correspond à environ ■ % des patients toujours en traitement après 11,3 mois, soit la durée médiane de traitement avant la diminution de la fréquence d'administration. Ainsi, en accord avec les données de l'étude, l'INESSS a considéré cette diminution de la fréquence d'administration dans son analyse.
- SG des patients recevant le téclistamab : L'ampleur des résultats de la SG, et plus particulièrement de la SPP, provenant de l'étude MajesTEC-1 demeure incertaine. Dans l'analyse du fabricant, une SPP d'environ ■ non actualisée est générée par la distribution retenue pour la SG. Cette SPP est jugée surestimée par l'INESSS considérant que les patients ont épuisé toutes les options de traitement disponibles et il ne peut donc retenir cette distribution. Selon les cliniciens consultés, la SPP des patients recevant le téclistamab devrait être de même ordre de grandeur que la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien en 4^e intention. En conséquence, afin de traduire l'incertitude sur ce paramètre, 3 scénarios exploratoires ont été réalisés :
 - Scénario exploratoire A : Une SPP de 6 mois est considérée pour les patients recevant le téclistamab, soit supérieure à la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien.
 - Scénario exploratoire B : Une SPP de 3 mois est considérée pour les patients recevant le téclistamab, soit équivalente à la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien.
 - Scénario exploratoire C : Une SPP de 0 mois est considérée pour les patients recevant le téclistamab, soit inférieure à la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique exploratoire comparant Tecvayli^{MC} aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, et ayant reçu au moins 3 intentions de traitement antérieures

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
INESSS (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
SCÉNARIO EXPLORATOIRE A ^a	1,97	1,46	441 185	302 862
SCÉNARIO EXPLORATOIRE B ^a	1,73	1,30	440 839	339 491
SCÉNARIO EXPLORATOIRE C ^a	1,49	1,14	440 483	388 012
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le coût d'acquisition de Tecvayli ^{MC} dans les scénarios A, B et C, respectivement, doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/QALY gagné				92, 94 et 96 %
100 000 \$/QALY gagné				74, 78 et 82 %

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux valeurs d'utilité, aux traitements subséquents et à la comédication du téclistamab.

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

Notons que ces ratios ne varient que marginalement en considérant les autres valeurs pour la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien. Advenant que les cliniciens préfèrent conserver l'administration hebdomadaire du téclistamab pour l'ensemble de leurs patients en raison de l'incertitude par rapport au risque de progression de la maladie, les RCUI estimés varieraient plutôt de 391 720 à 502 035 \$/QALY gagné, selon le scénario.

Rappelons que ces analyses sont exploratoires et que les résultats doivent être interprétés avec prudence. De plus, ceux-ci s'appliquent seulement à une population n'ayant pas été préalablement exposée à un autre médicament ciblant le BCMA. En l'absence de donnée comparative, l'efficacité du téclistamab pour la population préalablement exposée à un autre médicament ciblant le BCMA ne peut être mesurée.

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

Sur le plan de la capacité organisationnelle du système à administrer cette thérapie, plusieurs éléments sont à considérer.

- L'administration du téclistamab requiert une mobilisation importante des ressources du système de soins, particulièrement en début de traitement.
- Les anticorps bispécifiques présentent un risque de SRC, en particulier en début de traitement. Pour cette raison, l'administration du tocilizumab est essentielle. De plus, l'administration de cette thérapie s'effectuerait dans des centres comptant du personnel formé à la prise en charge de cet effet indésirable. La monographie du téclistamab recommande aux patients de rester à proximité d'un établissement de soins de santé après l'administration de chaque dose du schéma posologique d'augmentation progressive de téclistamab et de surveiller chaque jour l'apparition de signes et symptômes de SRC pendant 48 heures, ou au personnel soignant d'envisager une hospitalisation. Toutefois, les cliniciens consultés sont d'avis que l'administration en clinique externe d'oncologie pourrait être envisagée seulement si un hôpital possédant l'infrastructure et l'expertise nécessaires à la prise en charge de ces effets indésirables se situe à proximité, en cas de besoin. Ils estiment que les 3 premières doses de téclistamab pourraient nécessiter l'hospitalisation des patients en cas d'effets indésirables graves.
- Les cliniciens consultés affirment qu'au fur et à mesure que des anticorps bispécifiques obtiendront de nouvelles indications pour divers cancers, les instituts universitaires spécialisés ne seront plus en mesure de répondre à la demande en raison de limites organisationnelles. Le développement d'une expertise dans les centres plus éloignés est de mise pour pallier cette demande et assurer un accès juste et équitable.
- De façon générale, il n'est pas attendu que des expertises autres que celles de l'équipe traitante soient nécessaires à la prise en charge des effets indésirables de tous grades. Toutefois, des SRC de haut grade nécessiteraient un séjour aux soins intensifs, les neurotoxicités peuvent requérir l'implication d'un neurologue et certaines infections pourraient nécessiter l'expertise d'infectiologues, de pneumologues et, même, d'ophtalmologistes. De l'avis des cliniciens, le téclistamab ne nécessite pas d'impliquer d'autres intervenants d'emblée lorsque le traitement débute, contrairement aux thérapies cellulaires CAR-T, mais plutôt au besoin.

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence

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

sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'inscription du téclistamab ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget des établissements de santé. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

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

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	73, 74 et 74 (44, 45 et 45) (85, 87 et 89)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du téclistamab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	30, 45 et 60 % (±10 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Associations Kd, KCd, Pd et PCd	Meilleurs soins de soutien
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Téclistamab	■ \$	350 128 \$
Cilta-cel	■ \$	s. o.
Kd	■ \$	s. o.
KCd	■ \$	s. o.
Pd	■ \$	s. o.
PCd	■ \$	s. o.
Meilleurs soins de soutien	s. o.	0 \$

Cilta-cel : Ciltacabtagène autoleucel; KCd : Carfilzomib/cyclophosphamide/dexaméthasone; Kd : Carfilzomib/dexaméthasone; PCd : Pomalidomide/cyclophosphamide/dexaméthasone; Pd : Pomalidomide/dexaméthasone; s. o. : Sans objet.

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

- Population admissible au traitement : L'estimation de la population admissible au traitement a été faite en concordance avec les précédents travaux d'évaluation du cilta-cel pour cette indication ([INESSS 2023](#)) et s'appuie sur l'avis des cliniciens consultés. L'INESSS a également exploré en analyse de sensibilité supérieure les projections de nouveaux cas de MM réalisées par le Registre québécois du cancer.
- Traitements comparateurs : L'INESSS retient les meilleurs soins de soutien comme comparateur, puisqu'il n'y a plus d'option de traitement remboursée en 4^e intention au Québec.
- Parts de marché du téclistamab : Au regard des bienfaits cliniques observés et du besoin de santé à cette intention de traitement, des parts de marché plus élevées ont été retenues sur la base des estimations proposées par les cliniciens consultés.
- Coût des traitements et facteurs influençant ce coût : Le fabricant estime le coût moyen en considérant une durée de traitement de 1 an. L'INESSS calcule plutôt ce coût à l'aide de la courbe de temps en traitement de son modèle pharmacoéconomique sur 3 ans, en se basant sur les données de l'étude MajesTEC-1. De plus, comme pour l'analyse pharmacoéconomique, il considère

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

le passage de l'administration hebdomadaire du téclistamab à l'administration toutes les 2 semaines pour ■ % des patients toujours en traitement après 11,3 mois.

Impacts budgétaires de l'inscription de Tecvayli^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, et ayant reçu au moins 3 intentions de traitement antérieures

Perspective du budget des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	22	47	73	100 ^b
	Impact brut ^a	2 997 064 \$	7 438 462 \$	11 799 049 \$	22 234 575 \$
	Impact net	2 997 064 \$	7 438 462 \$	11 799 049 \$	22 234 575 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur ^c		10 207 952 \$
			Scénario supérieur ^d		32 578 854 \$

a Ces coûts sont présumés entièrement assumés par les établissements de santé.

b Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une diminution de la population admissible au traitement (44, 45 et 45 sur 3 ans) et des parts de marché du téclistamab (20, 35 et 50 % sur 3 ans).

d Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation de la population admissible au traitement (85, 87 et 89 sur 3 ans) et des parts de marché du téclistamab (40, 55 et 70 % sur 3 ans).

Notons que l'impact budgétaire net serait plutôt de 25 020 160 \$ dans l'éventualité où l'administration hebdomadaire du téclistamab serait privilégiée pendant toute la durée de traitement, et ce, pour l'ensemble des patients.

À titre informatif, advenant l'inscription du cilta-cel pour le traitement de 4^e intention ou plus du MM R/R, les parts de marché ainsi que l'impact budgétaire estimé du téclistamab seraient affectés à la baisse. Cette diminution serait probablement de faible ampleur, puisque les cliniciens consultés estiment que le téclistamab demeurerait le traitement le plus utilisé en 4^e intention, notamment en raison de sa plus grande accessibilité et du plus grand nombre de patients admissibles comparativement aux CAR-T. Pour certains patients, l'utilisation du téclistamab pourrait également se déplacer en 5^e intention à la suite de l'échec du cilta-cel, mais, dans ce cas, la durée de traitement et donc le coût d'acquisition du traitement pourraient être inférieurs par rapport à l'administration en 4^e intention puisque l'efficacité attendue est généralement réduite à chaque intention de traitement subséquente.

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

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

Valeur thérapeutique

- Il n'y a pas de standard de traitement en 4^e intention ou plus du MM R/R et les options pouvant être offertes aux patients ayant déjà été exposés aux IMiD, aux IP et aux AcM anti-CD38 sont rares. Ainsi, l'espérance de vie des patients à cette intention de traitement est très courte.

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

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une étude de faible niveau de preuve (phase I/II, devis ouvert, sans comparateur, en 2 phases et multicohorte), mais de qualité méthodologique adéquate. Ces résultats indiquent que le téclistamab entraîne un taux de réponse élevé et des réponses durables. Les résultats d'efficacité sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens et sont supérieurs aux résultats attendus chez cette population.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves, notamment le SRC. Cependant, ceux-ci surviennent généralement aux 3 premières doses de téclistamab et les cliniciens expérimentés sont généralement aptes à les prendre en charge.
- Le téclistamab semble moins efficace que le cilta-cel et l'ampleur de ces résultats est très incertaine, en raison des limites de la comparaison indirecte. Des incertitudes demeurent quant au maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans l'étude MajesTEC-1 et à l'efficacité incrémentale par rapport aux meilleurs soins de soutien dans le contexte québécois actuel.
- Le traitement par le téclistamab a des effets indésirables fréquents, parfois graves, dont le SRC et les toxicités neurologiques. L'utilisation du tocilizumab est requise pour la gestion des SRC.

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

- Le coût d'acquisition du téclistamab est de 29 608 \$ pour la 1^{re} période de 28 jours et de 26 964 \$ pour les périodes subséquentes. Advenant le passage à l'administration toutes les 2 semaines, le coût d'acquisition par période subséquente est diminué de moitié (13 482 \$).
- L'INESSS n'a pu évaluer adéquatement l'efficacité du téclistamab comparativement aux meilleurs soins de soutien. En l'absence de données comparatives, des analyses exploratoires reposant principalement sur l'avis des cliniciens consultés ont été réalisées. Des RCUI d'environ 303 000 à 388 000 \$/QALY gagné sont obtenus selon les scénarios effectués. Ces résultats demeurent cependant empreints d'incertitude et doivent être interprétés avec prudence.
- L'efficacité du téclistamab comparativement au cilta-cel ne peut être évaluée. Toutefois, selon les hypothèses et intrants retenus par le fabricant, le téclistamab [REDACTED].

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

- Lors de l'introduction dans le système de soins, l'administration des 1^{res} doses de téclistamab serait limitée à quelques centres du Québec en raison de l'expertise requise pour la prévention et la prise en charge du SRC qui peut en découler. Cela pourrait entraîner des inégalités d'accès régionales et des frais supplémentaires pour les patients et leurs proches aidants résidant loin du centre traitant.
- Advenant le nombre croissant d'indications de remboursement pour les anticorps bispécifiques dans divers cancers, cela pourrait conduire à l'augmentation de la pression exercée sur les ressources hospitalières pour la surveillance de l'apparition du SRC aux 1^{res} doses pour l'ensemble des patients traités et pour la prise en charge de cet effet indésirable, particulièrement chez ceux dont la présentation est sévère.
- Des coûts d'environ 22,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du téclistamab pour le traitement de 4^e intention du MM R/R. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 100 patients seraient traités au cours de ces années.

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

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Tecvayli^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 4^e intention du myélome multiple récidivant et réfractaire (MM R/R), chez les patients ayant déjà reçu 1 agent immunomodulateur, 1 inhibiteur du protéasome et 1 anticorps monoclonal anti-CD38.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent la gravité de la situation à ce stade de la maladie et l'importance du besoin non comblé.
- Bien que les membres considèrent que les données reposent sur une étude de faible niveau de preuve, ils conviennent que le taux de réponse objective, la durée de la réponse ainsi que les survies médianes sans progression et globales sont cliniquement significatives.
- Selon les membres, bien qu'associé à des toxicités importantes, le profil d'innocuité du téclistamab semble acceptable compte tenu du pronostic sombre à ce stade de la maladie, de l'absence de traitements efficaces, des bénéfices potentiels attendus et du fait que son profil de toxicité est plus facile à gérer que celui attendu d'une thérapie CAR-T.
- La thérapie présente un profil de toxicité qui nécessite une expertise ainsi qu'un suivi étroit en milieu hospitalier, surtout pour les 1^{res} doses. Certains membres estiment que le téclistamab devra être administré dans les meilleures conditions possibles, soit dans des centres détenant l'expertise d'hématologues et d'une équipe de soins intensifs aptes à gérer ces toxicités.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, bien qu'elles soient exploratoires, les membres estiment que le téclistamab ne constitue pas une option de traitement efficiente à ce prix de vente soumis. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Tecvayli^{MC} pour le traitement de 4^e intention du MM R/R, chez les patients ayant déjà reçu 1 agent immunomodulateur, 1 inhibiteur du protéasome et 1 anticorps monoclonal anti-CD38 constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Selon les informations fournies par le fabricant, une demande a été présentée à Santé Canada en [REDACTED] concernant l'administration du téclistamab toutes les 2 semaines et est en cours d'examen.

À titre informatif, l'INESSS entreprendra des travaux pour évaluer le tocilizumab dans le traitement du SRC.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et coll.** Ciltacabtagene autoleucel, a BCMA-directed CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label stud. *Lancet*. 2021;398(10297):314-24.
- **Bobin A, Liuu E, Moya N, et coll.** Multiple myeloma: An overview of the current and novel therapeutic approaches in 2020. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2885.
- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ* 2022;194(17):E601-e7.
- **Cocks K, King M, Velikova G, et coll.** Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2008. (13):1793-8.
- **Das S, Juliana N, Yazit NAA, et coll.** Multiple myeloma: challenges encountered and future options for better treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1649.
- **Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et coll.** Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis- treatment and follow-up. *Hemasphere* 2021;5(2):e528.
- **Hemminki K, Försti A, Houlston R, et coll.** Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer* 2021;149(12):1980-96.
- **Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et coll.** Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011 Dec;20(10):1727-36.
- **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** Avril 2021. cancer statistics review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [En ligne]. Disponible à : https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/ based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Abecma^{MC} – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Abecma_2021_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Carvykti^{MC} – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2023/Carvykti_2023_10.pdf
- **Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et coll.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328–46.
- **Krishnan A, Nooka AK, Chari A, et coll.** Teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *J Comp Eff Res*. 2023;12(6):e220186.
- **Martin TG, Mateos MV, Nooka A, et coll.** Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2023a;129(13):2035-46.
- **Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, et coll.** Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023b. S2152-2650(23)02171-7.
- **Mateos MV, Chari A, Usmani SZ, et coll.** Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(5):385-93.
- **Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et coll.** Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(6):495-505.
- **Moreau P, Joshua D, Chang W. J, et coll.** Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017;31(1):115-22.

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

- **Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, et coll.** Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther.* 2023;40(5):2412-25
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines®, Multiple Myeloma V2.2024, 2024. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
- **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et coll.** Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
- **Statistiques du registre québécois du cancer (SRQC).** Québec (Québec) : mis à jour le 15 novembre 2023. [En ligne. Page consultée le 06 février 2023] Disponible à : <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNjc2ZTAxNmMtMWFIMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDIiYjA2liwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZjLWFIMjRiZTFhNzk5MjI9>
- **Touzeau C, Krishnan AY, Moreau P, et coll.** Efficacy and safety of teclistamab (tec), a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) after exposure to other BCMA-targeted agents. *JCO* 2022; 40:16_suppl, 8013-13
- **Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et coll.** Epidemiology, staging and management of multiple myeloma. *Med Sci (Basel)* 2021;9(1):3.
- **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et coll.** Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
- **Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, et coll.** Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. *JCO* 2023; 41:16_suppl, 8034-8034
- **Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL.** Multiple myeloma. *Lancet* 2021;397(10272):410-27.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

YESCARTA^{MC}

Lymphome à grandes cellules B

Avis transmis au ministre en mai 2024

Marque de commerce : Yescarta

Dénomination commune : Axicabtagène ciloleucel

Fabricant : Gilead

Forme : Suspension pour perfusion intraveineuse

Teneur : ≤ 200 000 000 cellules CAR-T

Maintien de l'inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de maintenir l'inscription de Yescarta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 3^e intention ou plus du lymphome à grande cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R), si les conditions suivantes demeurent respectées.

Conditions

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

Maintien de l'indication reconnue

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins 2 intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, d'un lymphome à cellules B de haut grade ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
 - présenter un statut de performance sur l'ECOG de 0 ou 1;
et
 - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

L'autorisation est donnée pour 1 administration unique. Le retraitement par l'axicabtagène ciloleucel n'est pas autorisé.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien,

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

d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hémato-oncologues, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du lymphome non hodgkinien, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérimentiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

L'axi-cel est administré par perfusion intraveineuse (I.V.) en 1 seule dose cible de 2 millions de lymphocytes T viables par kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 200 millions de lymphocytes T viables. Cette thérapie est notamment indiquée « pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques (un traitement de première intention et un traitement de deuxième intention), y compris des cas de LDGCB sans autre indication, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), de lymphome à cellules B de haut grade et de LDGCB issu d'un lymphome folliculaire. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

L'Institut a procédé à la réévaluation de Yescarta^{MC} pour le traitement du LGCB après au moins 2 intentions de traitement systémique pour faire suite aux modalités d'inscription conditionnelles émises lors de sa 1^{re} évaluation, modalités associées à la reconnaissance de son caractère prometteur. (À noter que la nomenclature ayant évolué, « caractère prometteur » est maintenant désigné par le terme « promesse de valeur », mais il s'agit d'un seul concept propre aux méthodes d'évaluation des médicaments de l'Institut.) Il s'agit de la 3^e évaluation de Yescarta^{MC} par l'INESSS pour cette indication. Il est à noter que le tisagenlecleucel (Kymriah^{MC} [tisa-cel]), autre thérapie par cellules CAR-T, est réévalué en parallèle dans le même contexte pour une indication similaire.

Modalités associées à la reconnaissance du caractère prometteur à la 1^{re} évaluation en 2020

- Poursuite du développement de la preuve relative à la valeur thérapeutique et à l'innocuité à long terme de la thérapie
- 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

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

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 des traitements ultérieurs (p. ex. chimiothérapies, greffe);
- l'incidence des complications graves (notamment, le syndrome de relargage des cytokines et la neurotoxicité).

Bref historique

- Mai 2023 [Inscription – Avec conditions \(2^e intention\)](#)
Décision du ministre : Surseoir à la décision – juin 2023
- Septembre 2021 [Modification d'une indication reconnue \(3^e intention\)](#)
Décision du ministre : Modifier une indication reconnue – septembre 2021
- Décembre 2020 [Inscription – Avec conditions \(3^e intention\)](#)
Décision du ministre : Inscription – décembre 2020

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est la 5^e néoplasie la plus fréquente au Canada (CCSCC 2023). Selon les statistiques du [Registre québécois du cancer](#), 3 245 nouveaux cas de LNH étaient projetés au Québec en 2023. Le LDGCB représente près de 30 % de tous les cas de LNH, ce qui en fait le type de lymphome le plus courant (Rosenquist 2017, Salles 2020, Sehn 2021). L'âge médian au moment du diagnostic de LDGCB se situe au milieu de la soixantaine; 30 % des patients ont plus de 75 ans. Bien que la majorité des patients se présente sans antécédent de lymphome, il peut résulter de la transformation d'un lymphome à cellules B de bas grade (Sehn 2021). Le LDGCB est une forme très agressive de LNH. La maladie se propage généralement dans les ganglions lymphatiques, mais elle peut aussi toucher la moelle osseuse ou d'autres organes, dont la rate, le foie ou le tube digestif (Sehn 2015). Parmi les sous-types de lymphomes inclus dans l'indication, le LDGCB « sans autre indication » est le plus fréquent. De plus, les lymphomes B de haut grade, représentant 10 à 15 % des LDGCB, ont une évolution clinique très agressive, souvent assortie d'une atteinte extraganglionnaire et sont en général réfractaires au traitement de 1^{re} intention des LDGCB (Myit 2018).

Le traitement de 1^{re} intention du LDGCB, à visée curative, repose sur l'usage de protocoles de chimiothérapie associés au rituximab; le plus fréquemment prescrit est le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone), auquel peut s'ajouter de la radiothérapie. Alors qu'environ 60 % des patients obtiennent la guérison, 10 à 15 % ont une maladie réfractaire au traitement et 20 à 30 % ont une récurrence (Coiffier 2010, Chaganti 2016, Sehn 2021). En présence d'une maladie R/R, le traitement standard est une chimiothérapie de sauvetage suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (autoGCSH). Il est estimé que la moitié de ces patients ne seront pas admissibles à une autoGCSH en raison de leur âge ou des comorbidités, et pourront recevoir le tafasitamab (Minjuvi^{MC}) en association avec la lénalidomide (tafa-len) ou une immunochimiothérapie telle que le R-GEMOX (rituximab, gemcitabine, oxaliplatine) (Salles, Sehn 2021). Les patients admissibles à une autoGCSH

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

recevront d'abord une chimiothérapie de sauvetage comme le R-DHAP (rituximab, dexaméthasone/cytarabine à haute dose/cisplatine), le R-ICE (rituximab, ifosfamide/carboplatine/étoposide) ou le R-GDP (rituximab, gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine). Environ 50 % auront une réponse tumorale objective à la chimiothérapie de sauvetage initiale et pourront passer à l'autoGCSH (Sehn 2021). En 2023, l'axi-cel a été évalué par l'INESSS pour le traitement d'un LGCB en 2^e intention ([INESSS 2023](#)) comme option de rechange à l'autoGCSH. Une recommandation d'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* sous certaines conditions a été émise, mais il n'est pas inscrit pour cette indication, car le ministre a sursis à sa décision.

Les patients dont la maladie progresse après une immunochimiothérapie de 2^e intention accompagnée ou non d'une autoGCSH sont orientés vers une thérapie par cellules CAR-T, s'ils y sont admissibles. Le tisa-cel et l'axi-cel sont tous 2 remboursés pour cette indication depuis [2019](#) et [2020](#), respectivement. Les patients peuvent recevoir une chimiothérapie de transition pour stabiliser la maladie pendant le processus de fabrication des cellules CAR-T. Les patients qui ont reçu le tafasitamab ne sont pas admissibles au tisa-cel ni à l'axi-cel, car ils auront déjà été exposés à une thérapie anti-CD19. En 2022, le lisocabtagène maraleucel (liso-cel [Breyanzi^{MC}]), autre thérapie par cellules CAR-T, a été évalué par l'INESSS pour le traitement d'un LGCB en 3^e intention ([INESSS 2022](#)) ainsi que le glofitamab (Columvi^{MC}), anticorps bispécifique, en 2024 ([INESSS 2024](#)). Dans les 2 cas, des recommandations d'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* sous certaines conditions ont été émises, mais ils ne sont pas inscrits, car le ministre a sursis à sa décision.

Besoin de santé

En 2019, les traitements de 3^e intention ou plus administrés aux patients atteints de LGCB consistaient en l'administration d'une combinaison d'immunochimiothérapies suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (alloGCSH) en présence d'une réponse : c'était le seul traitement curatif reconnu à cette époque.

Depuis l'évaluation de 2020, le besoin de santé a évolué. La thérapie par cellules CAR-T est devenue le traitement standard de 3^e intention ou plus du LGCB pour les patients admissibles, d'abord avec le tisa-cel en 2019, puis, au choix, le tisa-cel ou l'axi-cel depuis 2020. Les thérapies par cellules CAR-T ont comblé partiellement le besoin. Certains patients ne sont pas admissibles à une thérapie par cellules CAR-T et plusieurs vont voir leur maladie progresser malgré celle-ci. Il demeure un besoin de traitements plus efficaces, plus accessibles et ayant un meilleur profil de toxicité, en particulier pour les patients qui sont inadmissibles aux thérapies par cellules CAR-T.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Dans la précédente évaluation ([INESSS 2020](#)), le caractère prometteur de l'axi-cel a été reconnu pour le traitement du LGCB après 2 intentions de traitement systémique. Cette reconnaissance était principalement basée sur l'appréciation des études NCT00924326 (Kochenderfer 2017a, Kochenderfer 2017b, Kochenderfer 2015) et ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017), 2 essais de phase I/II sans comparateur, de faible niveau de preuve, qui ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel chez des patients atteints d'un LNH, après au moins 2 intentions de traitement. Pour l'étude NCT00924326, c'est le sous-groupe de patients traités pour un LDGCB (n = 31) qui a été retenu, et pour

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

ZUMA-1, ce sont les patients en intention de traiter modifiée (ITTm), soit ceux ayant reçu l'axi-cel (n = 101).

Étude ZUMA-1

L'analyse de Neelapu (2017) porte sur 111 personnes, et les principaux résultats ont été obtenus sur la population ayant reçu l'axi-cel (n = 101), soit celle en intention de traiter modifiée. Pour être admises, ces personnes devaient avoir reçu un diagnostic de LGCB R/R et au moins 2 intentions de traitement systémiques, y compris le rituximab en association avec une anthracycline et une autoGCSH, si elles y étaient admissibles. Elles devaient être atteintes d'un LDGCB sans autre précision ou d'un lymphome à cellules B de haut grade. Celles dont la maladie résultait d'une transformation à partir d'un lymphome folliculaire, ayant un lymphome primaire médiastinal, ou présentant des altérations génétiques pathogéniques dites « double-hit » ou « triple-hit » connues dans les gènes *MYC*, *BCL2* et *BCL6*, étaient également incluses. Les personnes étaient exclues si elles présentaient des antécédents d'alloGCSH, si elles étaient admissibles à une autoGCSH, si elles avaient déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T ou anti-CD19, ou si elles présentaient une atteinte du système nerveux central par le lymphome.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective (TRO) évaluée par les investigateurs selon les critères de l'International Working Group for Malignant Lymphoma (Cheson 2007). Le TRO correspond à la proportion de patients qui ont obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle dans le cadre de l'étude. Un total de 112 patients étaient nécessaires pour obtenir une puissance de 90 % afin de détecter un TRO supérieur à 20 % selon un seuil de signification unilatéral de 2,5 %. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent notamment la durée de la réponse, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP).

Étude NCT00924326

L'analyse de Kochenderfer (2015, 2017a, 2017b) porte sur 8 cohortes de patients atteints d'hémopathies malignes (n = 43), dont 31 patients atteints de LGCB. Tous les patients ont été traités par l'axi-cel.

Les principaux résultats sur lesquels s'est appuyée la recommandation sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Principaux résultats d'efficacité des études NCT00924326 (Kochenderfer 2017a, Kochenderfer 2017b, Kochenderfer 2015) et ZUMA-1 (Locke 2019, Neelapu 2017)

Paramètre d'évaluation	Axicabtagène ciloleucel		
	Étude NCT00924326 ^a	Étude ZUMA-1 ^b	
	Patients atteints d'un LDGCB (n = 31)	Population en ITTm ^c (n = 101)	Patients inclus (n = 111) ^d
Taux de réponse objective à 9 mois ^e , % :	n = 22		
Réponse complète	55	54	41
Réponse partielle	18	20	10
TRO ^e , % :	n = 22		
À 9 mois	73	71	77
À 15 mois	nd	71	66
À 27 mois	n = 31 71	74	58
Durée médiane de la réponse, mois (IC95 %)	13,5 (7,5-19,5)	11,1 (4,2-NE)	NA
SSP médiane, mois (IC95 %)	nd	9,1 (5,8-12,5)	9,5 (6,1-12,9)
Probabilité de SSP, % :			
À 12 mois	63,3	nd	nd
À 24 mois			
SG médiane, mois (IC95 %)	nd	NA (12,8-NE)	nd
Probabilité de SG à 24 mois, % (IC95 %)	65 (nd)	50,5 (40,2-59,7)	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ITTm : Intention de traiter modifiée; LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B; NA : Non atteinte; NE : Non estimable; nd : Non disponible; SG : Survie globale; SSP : Survie sans progression; TRO : Taux de réponse objective.

a Après un suivi médian de 56 mois.

b Après un suivi médian de 27 mois (analyse principale).

c Patients ayant reçu 1 dose d'axi-cel dans le cadre de l'étude.

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

e Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle. Analyses réalisées par un comité indépendant selon les critères révisés de l'International Working Group (Cheson 2007).

Malgré l'absence de comparateur et la faiblesse de la preuve, l'INESSS était d'avis que l'axi-cel entraînait des bénéfices cliniques importants en 3^e intention du LGCB considérant la gravité de la maladie, le fait que le besoin de santé n'était que partiellement comblé et le caractère novateur de la thérapie CAR-T. L'Institut jugeait prometteur le TRO de 74 %, dont 54 % de RC, considérant l'échec de plusieurs traitements antérieurs. De plus, les données montraient que cette rémission pouvait se maintenir pendant 24 mois chez 36 % des patients. Au cours de cette évaluation, des incertitudes avaient toutefois été soulevées concernant les résultats d'efficacité et d'innocuité. Entre autres, la durée de suivi avait été jugée insuffisante pour permettre l'évaluation adéquate de la durée de la réponse et des toxicités, ce qui constituait une limite méthodologique importante dans l'appréciation des bénéfices cliniques attendus. L'ampleur de la réponse à l'axi-cel restait également difficile à évaluer en l'absence de comparaison adéquate.

Afin de mitiger les risques associés à ces incertitudes, et en considérant le besoin de santé important des personnes atteintes d'un LGCB R/R ayant reçu au moins 2 intentions de traitement, l'INESSS a reconnu le caractère prometteur.

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

Évaluation actuelle

Dans les présents travaux, les données mises à jour de l'étude ZUMA-1 (Neelapu 2023) après un suivi médian de 63 mois ont été retenues. Par ailleurs, l'INESSS a apprécié 2 comparaisons indirectes ajustées par appariement (Oluwole 2020 et Neelapu 2021) ainsi que les données en contexte de vie réelle des publications de Bachy 2022, Benoit 2023, Bethge 2022, Jacobson 2022, Kuhn 2022, Spanjaart 2023 et celles fournies par l'équipe de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (non publiées).

Étude ZUMA-1

L'analyse de Neelapu (2023) présente une mise à jour des résultats de l'étude ZUMA-1. Celle-ci est réalisée sur la population en ITTm (n = 101). Aucun plan statistique n'est prévu pour l'analyse des données avec un suivi à plus long terme. Les principaux résultats, obtenus après un suivi médian de 63,1 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de la mise à jour de l'étude ZUMA-1 (Neelapu 2023)

Paramètre d'évaluation ^a	Axicabtagène ciloleucel n = 101 (IC95 %)
TRO ^{b,c,d} (%)	83 (74 à 90)
Réponse complète ^{b,c,d} (%)	58 (48 à 68)
Réponse partielle ^{b,c,d} (%)	25 (17 à 34)
Durée médiane de la réponse ^b (mois)	
Population totale	11,1 (4,2 à 51,3)
Population ayant une RC	62,2 (12,9 à NE)
SSP médiane ^b (mois)	5,9 (3,3 à 15,0)
SG médiane (mois)	25,8 (12,8 à NE)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NE: Non estimable; SG : Survie globale; SSP : Survie sans progression; TRO : Taux de réponse objective.

- a Résultats obtenus chez les patients qui ont reçu l'axicabtagène ciloleucel à la date butoir du 11 août 2021 (population en intention de traiter modifiée), après un suivi médian de 63,1 mois.
- b Évaluation de la réponse par les investigateurs selon la classification de l'International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007).
- c Le taux de réponse objective est le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse de leur maladie (complète ou partielle) au courant de l'étude.
- d Exprimé en pourcentage de patients.

Les constats émis et les principales limites méthodologiques relevées par l'INESSS à la 1^{re} évaluation demeurent (INESSS 2020). Les nouveaux éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Bien que cette étude demeure de faible qualité méthodologique, la durée médiane de suivi des patients est passée de 27,1 à 63,1 mois. Selon les cliniciens, une RC maintenue à 5 ans suggère la guérison chez les patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire. Le suivi au-delà de 5 ans est donc adéquat pour l'évaluation à long terme du paramètre principal.
- Il n'y a pas de test d'hypothèse statistique formulé pour l'analyse des données à plus long terme (Neelapu 2023). Par conséquent, tous les résultats sont de nature exploratoire.

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

Efficacité

Les résultats de la plus récente mise à jour après un suivi médian de 63,1 mois montrent que le traitement par l'axi-cel permet à 83 % des patients traités d'obtenir une réponse tumorale objective avec un taux de RC de 58 %. Ce taux est identique à celui de l'analyse principale réalisée après un suivi médian de 27,1 mois, soit 83 % (Neelapu 2017). La durée médiane de la réponse est de 11,1 mois dans la population totale et 62,2 mois dans la population ayant obtenu une RC. Concernant les autres paramètres secondaires sur la population en ITTm, les durées médianes de SSP et de SG sont respectivement de 5,9 mois et de 25,8 mois. Chez les patients qui ont obtenu une RC, les durées médianes de SSP et de SG ne sont pas atteintes, ce qui suggère que l'effet de traitement peut se maintenir au fil du temps. Au moment de l'analyse après 63,1 mois, 31 % des patients traités par l'axi-cel étaient toujours en réponse, ce qui laisse supposer la guérison de leur maladie. En raison des limites méthodologiques susmentionnées, ces résultats à plus long terme sont de nature exploratoire et l'ampleur de l'effet demeure difficile à estimer.

Innocuité

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont le syndrome de relargage de cytokines (SRC) et la neurotoxicité. Au cours de l'étude ZUMA-1, 93 % des patients ont subi un SRC, dont 11 % étaient de grade 3 ou plus. Des événements neurotoxiques ont été observés chez 64 % des patients; ils étaient de grade 3 ou plus chez 30 % d'entre eux (n = 30). Aucun nouvel événement de SRC ou de neurotoxicité n'a été rapporté avec la mise à jour des résultats. Deux décès liés au traitement ont été rapportés dans la 1^{re} publication, et aucun autre n'a été rapporté avec le suivi à long terme. Après plus de 63 mois de suivi médian, aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé par rapport à ce qui a été initialement rapporté dans l'étude ZUMA-1 (Neelapu 2023).

Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été rapportée dans la mise à jour de ZUMA-1.

Comparaisons indirectes

Les comparateurs les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel pour le traitement du LGCB R/R après 2 intentions de traitement systémique au moment de l'évaluation précédente étaient des chimiothérapies de sauvetage et le tisa-cel. En l'absence de données comparant directement ces traitements à l'axi-cel, 2 comparaisons indirectes ajustées par appariement et non ancrées ont été considérées, la 1^{re} ayant pour objectif de comparer l'efficacité de l'axi-cel aux chimiothérapies de sauvetage (Neelapu 2021), et la 2^e de comparer l'efficacité de l'axi-cel à celle du tisa-cel (Oluwole 2020).

Comparaison d'axi-cel aux chimiothérapies de sauvetage

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant l'axi-cel ont été obtenues chez les patients de l'analyse en ITTm de l'étude ZUMA-1. L'extraction des données de cet essai provient d'une publication à la date butoir du 11 août 2018, après un suivi médian de 27,6 mois (Locke 2020).
- Les données cliniques des comparateurs sont issues de la cohorte SCHOLAR-1 (Crump 2017). Celle-ci inclut les données de patients de 4 cohortes, recrutés entre 2001 et 2014, soit 2 cohortes observationnelles institutionnelles, et 2 études randomisées contrôlées de phase III (LY.12 et CORAL). Les patients devaient avoir reçu au préalable un traitement anti-CD20 et un régime de chimiothérapie contenant une anthracycline. Un total de 636 patients a été inclus.

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

- Dans le but de constituer des populations comparables, les patients de l'étude SCHOLAR-1 ont été sélectionnés sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ZUMA-1.
- Le nombre d'intentions de traitement reçues antérieurement constitue un facteur pronostic important et une analyse de sensibilité a été réalisée pour exclure les patients de l'étude SCHOLAR-1 ayant eu au moins 3 intentions de traitement à base de chimiothérapie. L'information sur les traitements reçus par les sous-populations sélectionnées de l'étude SCHOLAR-1 manque toutefois de précision. Les traitements connus administrés dans les cohortes non sélectionnées incluent le maintien du rituximab et les chimiothérapies de sauvetage typiquement utilisées à ce stade de la maladie, consolidées par une autoGCSH, lorsque possible.
- Les 434 patients de la cohorte SCHOLAR-1 retenue ont été appariés à 101 sujets de l'étude ZUMA-1, à l'aide d'un score de propension pour la réponse tumorale. Pour la SG, ce sont 424 patients qui ont été retenus de la cohorte SCHOLAR-1.
- Les covariables utilisées dans le processus d'ajustement visant à appairer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le sexe, l'âge au diagnostic de la maladie réfractaire, le type de lymphome, le nombre de chimiothérapies antérieures, le statut de la maladie (réfractaire, primaire ou non) et l'administration antérieure d'une autoGCSH. Au moins 2 facteurs pronostics très importants n'ont pas été considérés, en raison d'information manquante dans la cohorte SCHOLAR-1, soit le statut mutationnel des gènes *MYC*, *BCL2*, *BCL6* et le réarrangement *MYC-IG*, de même que la présence d'une maladie volumineuse ou d'une maladie extranodale.
- Bien que l'approche par score de propension soit jugée appropriée, des différences importantes persistent dans les caractéristiques cliniques et démographiques des patients après ajustement. On note que les patients de ZUMA-1 sont plus nombreux à avoir reçu ≥ 3 intentions de chimiothérapie et 1 GCSH (61 % contre 29 %), à avoir un score IPI ≥ 3 (43 % contre 28 %), et un stade de maladie plus avancé (stade III/IV 84 % contre 65 %), mais ont moins reçu de GCSH après une maladie réfractaire (18 % contre 37 %). Ces différences avantagent globalement le comparateur, mais reflètent surtout l'hétérogénéité des populations à comparer.
- Après appariement, la taille d'échantillon de ZUMA-1 a été réduite à 80 événements de réponse et 81 événements de survie, alors qu'il en reste 340 en réponse et 331 pour la survie de la cohorte SCHOLAR-1. Cela correspond à une diminution d'environ 20 %, ce qui est acceptable pour SCHOLAR-1, mais limitant pour ZUMA-1, qui comptait moins de patients au départ.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas de celle-ci. Advenant qu'une telle hypothèse ne soit pas vérifiée, des biais pourraient être introduits dans les estimations.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont la SG et le TRO.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Dans les populations retenues pour les analyses d'efficacité, le TRO et le taux de RC de l'étude ZUMA-1 comparativement à SCHOLAR-1 sont de 83 % et 54 % contre 34 % et 12 %, respectivement. La durée médiane de SG est de 31,0 mois (intervalle de confiance à 95% [IC95 %], 11,5 mois non estimable) dans ZUMA-1 et de 5,4 mois (IC95 %, 4,6 à 6,3 mois) dans SCHOLAR-1. La survie à 2 ans est de 54 % dans ZUMA-1 et 20 % dans SCHOLAR-1, cette différence correspondant à une diminution du risque de décès de 73 %.

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

Bien que la comparaison indirecte présente de nombreuses limites, il en ressort que l'axi-cel pourrait procurer des bénéfices sur le TRO et sur la SG par rapport à ce qui était attendu des traitements standards de 3^e intention ou plus avant les thérapies par cellules CAR-T, c'est-à-dire des immunochimiothérapies. Pour ce qui est de l'innocuité et de la qualité de vie, aucune conclusion ne peut être tirée sur ces paramètres, car ceux-ci n'ont pas été évalués.

Comparaison d'axi-cel à tisa-cel

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les données cliniques concernant l'axi-cel ont été obtenues chez les patients de l'analyse en ITTm de l'étude ZUMA-1 au suivi médian de 39,1 mois. Les données cliniques du comparateur sont issues de l'étude JULIET au suivi médian de 33 mois (Schuster 2019a et 2019b).
- Dans le but de constituer des populations comparables, les patients de l'étude de ZUMA-1 ont été sélectionnés sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude JULIET.
- Les covariables utilisées dans le processus d'ajustement visant à équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le score IPI, le score ECOG, le stade de la maladie, le statut de la maladie (récidivante ou réfractaire), la présence ou non d'une maladie « double-hit » ou « triple-hit », le type de lymphome (LDGCB ou autres types de lymphomes à grandes cellules) et le nombre de traitements antérieurs. Étant donné que les patients de ZUMA-1 ne pouvaient pas recevoir une chimiothérapie de transition, cette caractéristique n'a pas pu être ajustée, bien qu'il s'agisse d'un facteur pronostic important ayant pu avantager le groupe axi-cel.
- Après appariement, la taille de l'échantillon s'est considérablement réduite, soit à 39 % de la cohorte (n = 39,59). Cette attrition importante découle de la grande hétérogénéité entre les cohortes des études évaluées et augmente le niveau d'incertitude des conclusions qui peuvent en être tirées.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas nécessairement le cas de celle-ci. Advenant qu'une telle hypothèse ne soit pas vérifiée, des biais pourraient être introduits dans les estimations.
- Le paramètre d'évaluation principal est la SG.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

La SG médiane est de 11,1 mois pour le tisa-cel, et elle n'était pas atteinte dans la population ajustée concernant l'axi-cel. Le rapport des risques instantanés (RRI) est de 0,51 (IC95 % 0,31 à 0,83). À titre informatif, la SG dans la population non ajustée est de 25,8 mois concernant l'axi-cel.

Bien que la comparaison indirecte présente de nombreuses limites, il en ressort que l'axi-cel pourrait prolonger la SG par rapport au tisa-cel.

Données en contexte de vie réelle

Une recherche de la littérature a permis de sélectionner plusieurs études rétrospectives et prospectives qui examinent l'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel administré en contexte réel de soins (Bachy 2022, Benoit 2023, Bethge 2022, Jacobson 2022, Kuhn 2022, Spanjaart 2023). Les données fournies par l'équipe de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (non publiées) ont également été considérées. Les résultats des études retenues sont résumés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'une sélection d'études de vie réelle avec l'axi-cel pour le traitement du LGCB (Bachy 2022, Benoit 2023, Bethge 2022, Jacobson 2022, HMR [non publiées], Kuhn1 2022, Spanjaart 2023)

Auteur et année (étude)	Population (suivi médian)	Résultats d'efficacité (IC95 %)	Résultats d'innocuité
Bachy 2022 ^a	Axi-cel n = 209 (11,7 mois ^b)	TRO : 80,4 % (74,3 à 85,5) RC : 60,3 % (53,3 à 67,0) Réponse durable à 12 mois : 53,8 % (44,7 à 62,1) SG à 12 mois : 63,5 % (55,0 à 70,8) SSP à 12 mois : 46,6 % (38,5 à 54,3)	SRC gr.3+ : 5,3 % NT gr.3+ : 13,9 %
Benoit 2023 ^a	Axi-cel n = 15 (5,3 mois)	SSP médiane : 3,2 mois SSP à 6 mois : 42 %	SRC gr.3+ : 0 % NT gr.3+ : 13 %
Bethge 2022 ^a	Axi-cel n = 173 (11 mois)	SSP à 12 mois : 35 % SG à 12 mois : 55 %	SRC gr.3+ : 10 % NT gr.3+ : 16 %
Jacobson 2022 ^c	Axi-cel n = 1297 (12,9 mois)	TRO : 73 % RC : 56 % SSP médiane : 8,6 mois SG médiane : 21,8 mois	SRC gr.3+ : 8 % NT gr.3+ : 24 %
HMR non publiée ^a			
Kuhn1 2022 ^a	Axi-cel n = 292 (13,9 mois)	TRO : 77 % RC : 52 % SSP à 12 mois : 41,8 %	SRC gr.3+ : 7,6 % NT gr.3+ : 19,6 %
Spanjaart 2023 ^a	n = 145 (13,0 mois)	TRO : 84 % RC : 66 % SSP à 12 mois : 48 % SG à 12 mois : 62 %	SRC gr.3+ : 5 % NT gr.3+ : 22 %

Axi-cel : Axicabtagène ciloleucel; HMR : Hôpital Maisonneuve-Rosemont; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NT gr.3+ : Neurotoxicités de grade 3 ou plus; RC : Réponse complète; SG : Survie globale; SRC gr.3+ : Syndrome de relargage de cytokines de grade 3 ou plus; SSP : Survie sans progression; TRO : Taux de réponse objective.

a Étude rétrospective.

b Suivi médian pour les 2 groupes de l'étude, 209 personnes traitées par le tisa-cel et 209 traitées par l'axi-cel.

c Étude prospective.

d Suivi médian pour les 2 groupes de l'étude,  personnes traitées par le tisa-cel et  traitées par l'axi-cel.

Ces études incluent un grand nombre de patients, soit plus de 2 000 personnes, dont  traitées au Québec. Les caractéristiques initiales des participants sont hétérogènes entre les études. Ils ont été recrutés dans différents pays, leur prise en charge ayant pu être différente. Ces études incluent plus de 700 patients qui auraient été exclus de l'étude ZUMA-1 et présentent une plus grande diversité, ce qui est plus représentatif de la population à traiter au Québec. Malgré tout, les résultats d'efficacité et ceux de l'étude ZUMA-1 semblent tous converger. De plus, les résultats d'innocuité semblent montrer un profil de toxicité plus favorable par rapport à ce qui a été observé dans l'étude ZUMA-1 pour ce qui est des SRC de grade 3 ou plus. Les taux des neurotoxicités de grade 3 ou plus sont pour leur part comparables à ceux obtenus dans ZUMA-1. Néanmoins, ces études de vie réelle présentent de nombreuses limites, ce qui

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

restreint leur portée clinique en raison du devis méthodologique majoritairement rétrospectif, souvent non comparatif, et du suivi à court et moyen terme.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'axi-cel, l'INESSS a reçu 2 communications de l'association Lymphome Canada. Ces dernières font état des résultats de sondages sur la perspective des patients au sujet de leur cancer et de leur expérience de traitement. Au total, 45 personnes ont répondu au sondage entre avril 2022 et avril 2023 dans le groupe de personnes atteintes d'un LDGCB.

Trois patients ont rapporté avoir été traités par l'axi-cel pour un LDGCB dans le sondage. Le 1^{er} venait d'atteindre une rémission (dans les 6 mois précédents), le 2^e montrait une rémission durable depuis environ 1 à 2 ans et le 3^e avait souffert d'une récurrence après le traitement par l'axi-cel. Les 3 patients ont rapporté les effets indésirables suivants : neutropénie, thrombocytopénie, diarrhée, douleurs articulaires ou musculaires, fatigue, enflure, diminution de l'appétit et nausées.

Les attentes principales rapportées par les répondants, en ce qui concerne les traitements, étaient l'atteinte de la rémission de la maladie, le contrôle des symptômes de la maladie, la prolongation de la vie, la normalisation de la formule sanguine ainsi que l'amélioration de la qualité de vie et des activités quotidiennes. Les lettres font aussi état du fait que certains patients atteints d'un lymphome aimeraient avoir davantage accès à des thérapies par cellules CAR-T et, idéalement, à des intentions de traitement plus précoces. Un avantage clé de l'axi-cel est son potentiel à offrir une réponse durable à certains patients alors que peu d'options efficaces sont accessibles à ce stade de la maladie.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens sont d'avis que l'axi-cel a permis de combler partiellement le besoin de santé identifié en 2020. Partiellement, puisque certains patients ne sont pas admissibles à une thérapie par cellules CAR-T. Les cliniciens rapportent que l'axi-cel est la thérapie par cellules CAR-T privilégiée dans tous les établissements pour le traitement du LGCB R/R après au moins 2 intentions de traitement, pour les patients qui y sont admissibles.

Selon les cliniciens, l'éventuelle inscription de l'axi-cel comme traitement de 2^e intention du LGCB aurait certainement un impact important sur son utilisation en 3^e intention. En effet, les patients qui y auraient accès en 2^e intention, soit ceux ayant eu une rechute ou une récurrence dans les 12 mois après une thérapie de 1^{re} intention, n'y auraient plus accès dans les intentions de traitements subséquentes puisque le retraitement n'est pas permis. À noter que, puisque l'indication en 2^e intention est restreinte aux patients les plus à risque, certains pourraient encore recevoir l'axi-cel seulement en 3^e intention.

Advenant l'inscription du liso-cel comme traitement de 3^e intention, les cliniciens pensent que l'utilisation de l'axi-cel pourrait être réduite. En effet, ce traitement pourrait être préféré pour les patients plus fragiles ou ayant des comorbidités, par rapport à l'axi-cel et au tisa-cel. Les cliniciens jugent que les résultats des études cliniques suggèrent que le liso-cel serait potentiellement plus efficace que le tisa-cel, mais moins que l'axi-cel, et que son innocuité serait plus favorable que celle de l'axi-cel et similaire à celle du tisa-cel.

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

Ce produit pourrait également être administré en clinique externe, ce qui constituerait un avantage par rapport à l'axi-cel.

L'association tafa-len, récemment inscrite pour le traitement de 2^e intention ou plus chez les patients atteints d'un LDGCB R/R et inadmissibles à une autoGCSH, pourrait être considérée comme un compétiteur potentiel de l'axi-cel. En effet, son exposition rend les patients inadmissibles aux thérapies anti-CD19 dans les intentions de traitement subséquentes. Cependant, les cliniciens jugent que ces thérapies s'adressent à des sous-populations différentes. Les patients recevant le tafa-len en 2^e intention ont généralement davantage de comorbidités et sont plus fragiles. Dans tous les cas, les cliniciens sont unanimes à penser que pour les patients admissibles à le recevoir, l'axi-cel sera préféré en raison de son potentiel de guérison.

Au sujet des traitements administrés à la rechute d'une thérapie par cellules CAR-T, les cliniciens consultés indiquent que les études cliniques sont actuellement priorisées. Des chimio-immunothérapies telles que le R-GEMOX peuvent également être employées, si elles n'ont pas été utilisées dans les intentions antérieures. Dans de très rares cas, les patients pourraient être orientés vers une alloGCSH, mais les cliniciens soutiennent qu'il est très peu probable que les patients y soient admissibles en 4^e intention ou plus d'un LGCB. Les patients peuvent aussi se faire offrir des agents oraux tels que l'ibrutinib ou la lénalidomide en traitement palliatif, par le mécanisme de la mesure du patient d'exception. Les anticorps bispécifiques tels que le glofitamab et l'epcoritamab représentent l'option de traitement la plus intéressante, selon les cliniciens, pour les patients dont la maladie a progressé après une thérapie par cellules CAR-T, mais ils ne sont pas encore remboursés au Québec.

Concernant les résultats de l'étude ZUMA-1, les cliniciens sont d'avis que le suivi à 5 ans a permis d'évaluer adéquatement l'efficacité et l'innocuité au long terme. Selon leur expérience clinique, les toxicités des thérapies par cellules CAR-T surviennent habituellement peu de temps après la perfusion unique, et les rechutes tardives, plus de 1 à 2 ans après la perfusion, sont plutôt rares. Certains cliniciens expriment qu'ils se seraient attendus à de meilleurs résultats compte tenu de l'aspect novateur du traitement, mais qu'ils sont tout de même très satisfaits des résultats publiés indiquant qu'environ 30 % de patients peuvent espérer la guérison. De l'avis des cliniciens, la population étudiée, malgré quelques différences, est assez représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Ils confirment qu'aucun nouveau signal d'innocuité n'est ressorti de ce suivi à long terme, et jugent le profil de toxicité acceptable à la lumière des informations de cette mise à jour.

Au sujet de la comparaison indirecte avec les chimiothérapies standard, les cliniciens confirment que les chimio-immunothérapies administrées pour le traitement du LDGCB entre 2001 et 2014 sont des comparateurs pertinents. L'absence d'ajustement quant à la présence d'un réarrangement des gènes MYC/BCL2/BCL6 est déplorée par les cliniciens, puisque la recherche des variants pathogènes est réalisée d'emblée chez tous les patients aujourd'hui. Cette omission constitue une limite importante, car il s'agit d'un facteur qui exerce une influence directe sur le pronostic du patient. La maladie volumineuse est aussi un facteur pronostic important. Selon les cliniciens, le choix des facteurs pronostics considérant l'information accessible est toutefois jugé globalement acceptable. Ils sont d'avis que cette comparaison indirecte, bien qu'imparfaite, rapporte des résultats conformes à ce qu'ils avaient prévu et estiment que l'axi-cel comme traitement de 3^e intention offre une SG supérieure comparativement aux traitements de chimiothérapie de sauvetage. La SG médiane montre un gain jugé cliniquement significatif.

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

Le tisa-cel est le comparateur le plus intéressant à l'heure actuelle, selon les cliniciens. Toutefois, ils sont d'avis que certains facteurs pronostics jugés importants n'ont pas été ajustés dans la comparaison indirecte, par exemple, l'exposition antérieure à une autogreffe de cellules souches. Selon les cliniciens, globalement, le choix des facteurs pronostics considérant l'information accessible est jugé acceptable, bien que certaines différences ne puissent être ajustées. Également, l'exposition à des thérapies de transition était autorisée dans l'étude JULIET, mais pas dans l'étude ZUMA-1, ce qui augmente l'incertitude. Ils sont toutefois d'avis que cette comparaison indirecte, bien qu'imparfaite, rapporte des résultats conformes à ce qu'ils avaient prévu et estiment que l'axi-cel comme traitement de 3^e intention offre une SG supérieure à celle du tisa-cel, gain jugé cliniquement significatif. Selon les cliniciens, une majorité de patients reçoivent en pratique l'axi-cel en raison de sa plus grande efficacité, alors que le tisa-cel est réservé aux patients plus âgés ou qui présentent des comorbidités importantes, en raison de son profil de toxicité qui serait plus favorable. À noter qu'un centre a cessé d'utiliser le tisa-cel.

Les cliniciens rappellent que plusieurs études comprenant des patients traités au Québec rapportent des résultats de l'axi-cel en contexte de vie réelle et que ces derniers sont rassurants. En effet, les populations suivies tendent à mieux refléter l'utilisation réelle de l'axi-cel, et les résultats d'efficacité observés sont similaires à ceux de l'étude clinique. Ils confirment que ces résultats concordent avec ce qu'ils expérimentent dans leur pratique. Les cliniciens émettent des hypothèses sur les critères pouvant être associés à une moins bonne réponse aux thérapies par cellules CAR-T chez ces patients, soit le taux de lactate déshydrogénase égal ou supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale, un gros fardeau tumoral, un mauvais état de performance sur l'ECOG et des thrombopénies. Cependant, le faible nombre de patients ne permet pas de tirer des conclusions, et la thérapie par cellules CAR-T demeure la meilleure option de traitement, même pour les patients présentant ces critères. Selon les cliniciens, les résultats d'efficacité de vie réelle des publications avec des comparaisons ajustées (Bachy 2022) et des méta-analyses (Jacobson 2024, Gagelmann 2024) rejoignent ceux de la comparaison indirecte ajustée des études JULIET et ZUMA-1 (Oluwole 2020) et correspondent à leur expérience clinique, en montrant une efficacité favorable de l'axi-cel par rapport au tisa-cel pour les taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale à long terme. Les profils de toxicité observés dans les données de vie réelle sont relativement constants d'une étude à l'autre, favorables concernant le SRC, et comparables pour ce qui est de la neurotoxicité par rapport à ce qui est observé dans ZUMA-1. Les cliniciens rappellent que les connaissances sur la prise en charge des effets indésirables liés aux thérapies par cellules CAR-T ont évolué depuis l'étude ZUMA-1. Cette observation est en adéquation avec le développement d'une expertise pour la détection et la gestion rapide des effets indésirables de manière à en réduire la fréquence et la gravité.

Finalement, questionnés sur le risque de développer un cancer secondaire des suites de la manipulation génétique des cellules CAR-T, qui a récemment fait l'objet d'une publication par la Food and Drug Administration (FDA) (Verdun 2024), les cliniciens estiment que la fréquence rapportée est marginale et jugent que les bénéfices des thérapies par cellules CAR-T surpassent largement les risques de lymphome secondaire.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

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

- Le LNH est la 5^e des plus fréquentes néoplasies au Canada. Environ 1 000 nouveaux cas de LGCB étaient projetés au Québec en 2023.
- Environ le 2/3 des patients peuvent être guéris par les traitements de 1^{re} et 2^e intentions.
- En 3^e intention de traitement, le standard de soins pour les personnes admissibles est la thérapie par cellules CAR-T, majoritairement l'axi-cel.
- Le remboursement éventuel de l'axi-cel en 2^e intention notamment pourrait avoir un impact sur le choix du traitement en 3^e intention.
- Les nouvelles données évaluées incluent les résultats d'une mise à jour des analyses de l'étude ZUMA-1, essai de phase II multicentrique et non comparatif, de faible qualité méthodologique. La durée médiane du suivi est passée de 27 à 63 mois et le nombre de patients dans la population évaluable d'efficacité est demeuré à 101.
- Les résultats d'efficacité à long terme, soit à 63 mois, notamment ceux du TRO, du taux de RC et de la SSP sont similaires à ceux de l'évaluation précédente après un suivi médian de 27 mois. Les médianes de SG ont pour leur part été atteintes. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens.
- La SSP médiane est demeurée identique à 5,9 mois, et la SG médiane atteinte à 25,8 mois. La durée médiane de la réponse est de 11 mois dans la population totale, et de 62 mois chez les patients ayant obtenu un RC. La guérison est supposée chez 31 % des patients traités par l'axi-cel, lesquels étaient toujours en réponse après un suivi médian de 63 mois.
- La réponse est durable chez les patients qui en obtiennent une. Selon les cliniciens, les progressions tardives (après 1 à 2 ans) avec les thérapies par cellules CAR-T sont rares.
- Les résultats sur le TRO et la SG, issus d'une comparaison indirecte ajustée par appariement et non ancrée, suggèrent que l'efficacité de l'axi-cel est supérieure à celle des chimiothérapies qui étaient employées avant l'arrivée des thérapies par cellules CAR-T comme traitement standard. Sur la base de cette comparaison, il est difficile de tirer des conclusions quant à l'ampleur de l'effet incrémental entre les 2 traitements en raison des nombreuses limites qui ajoutent de l'incertitude sur la précision des résultats.
- Les résultats sur la SG d'une comparaison indirecte ajustée par appariement non ancrée suggèrent que l'efficacité de l'axi-cel est supérieure à celle du tisa-cel.
- Les résultats d'études majoritairement rétrospectives en contexte de vie réelle, qui incluent des données québécoises, et ceux de l'étude ZUMA-1 montrent des résultats d'efficacité similaires.
- Aucun nouveau signal d'innocuité n'a émergé du suivi à 63 mois. Selon les cliniciens, les résultats en contexte de vie réelle montrent une toxicité favorable concernant le SRC par rapport à celle observée dans l'étude ZUMA-1, possiblement attribuable au développement du savoir expérientiel. L'incidence de neurotoxicité est pour sa part comparable.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) est reconnue pour le traitement de 3^e intention ou plus du lymphome à grandes cellules B (LGCB).

Motifs de la position unanime

- Bien que les données examinées proviennent principalement d'une étude de faible niveau de preuve, les membres reconnaissent que l'axi-cel procure des bénéfices cliniques importants à ce stade de la maladie en permettant à plus de 30 % des patients d'obtenir une

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

rémission persistant jusqu'à 5 ans, période au-delà de laquelle la guérison est considérée comme acquise par les cliniciens.

- Les membres sont d'avis que les résultats d'efficacité obtenus en contexte de vie réelle, dont des résultats québécois, ainsi que ceux de l'étude ZUMA-1 sont tous convergents, ce qui les rassure quant à la capacité de l'axi-cel à procurer des bénéfices.
- Bien qu'incertains, les résultats des comparaisons indirectes suggèrent que l'axi-cel procure des bénéfices cliniques par rapport aux traitements standards de polychimiothérapies et au tisa-cel, notamment en prolongeant la survie globale.
- Les membres sont d'avis que les effets indésirables graves peuvent avoir des conséquences importantes sur certains patients, principalement la survenue du syndrome de relargage des cytokines et d'événements de neurotoxicités. Toutefois, compte tenu du fait que le suivi à long terme n'a pas révélé de nouveau signal d'innocuité, que la majorité des effets indésirables connus surviennent à court terme et que les cliniciens ont acquis de l'expérience sur le terrain dans la gestion de ces événements, ils considèrent que le profil d'innocuité de la thérapie est acceptable.
- L'axi-cel est le traitement standard pour les personnes atteintes d'un LGCB après 2 traitements systémiques admissibles et qui acceptent les risques liés à sa toxicité, comme mentionné par les cliniciens consultés.
- Considérant le pronostic sombre de la maladie, les membres sont d'avis que les bénéfices surpassent les risques et que l'axi-cel contribue à répondre au besoin de santé pour certains patients. À cet égard, ils sont rassurés que les résultats de vie réelle en contexte québécois montrent que les équipes des centres désignés du Québec ont su déployer des services qui permettent aux Québécoises et Québécois de profiter des bénéfices potentiels de l'axi-cel.

JUSTESSE DU PRIX

Dans l'évaluation de l'axi-cel en 2020 ([INESSS 2020](#)), ses principaux comparateurs étaient constitués de chimiothérapies de sauvetage, soit des régimes d'immunochimiothérapies à base de rituximab ou de polychimiothérapies, en cas de maladie réfractaire au rituximab. Aujourd'hui, le tisa-cel constitue son principal comparateur.

Les coûts d'acquisition de Yescarta^{MC} et de ses principaux comparateurs pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Yescarta^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition par traitement ou par période de 28 jours ^c
Axicabtagène ciloleucel Susp. Perf. I.V. Yescarta ^{MC}	Administration de 1 dose cible de 1×10^6 à $2,4 \times 10^6$ cellules CAR-T par kg Maximum de 2×10^8 cellules CAR-T	485 021 \$/sac de perfusion unique	485 021 \$ par traitement
COMPARATEURS HISTORIQUES			
Régimes d'immunochimiothérapie à base de rituximab ou polychimiothérapies			2 886 \$ à 17 056 \$
COMPARATEURS ACTUELS			
Tisagenlecleucel Susp. Perf. I.V. Kymriah ^{MC}	Administration de 1 dose cible de $0,6$ à $6,0 \times 10^8$ cellules CAR-T	■ \$/sac de perfusion unique	■ \$ par traitement
Tafasitamab (T) ^d Pd. Perf. I.V. Minjuvi ^{MC} + Lénalidomide (L) Caps. Versions génériques	(T) 12 mg/kg 1 fois par jour Cycle 1 : Jour 1, 4, 8, 15 et 22 Cycles 2 et 3 : Jour 1, 8, 15 et 22 Cycles subséquents : Jour 1 et 15 (cycles de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable) (L) 25 mg 1 fois par jour pendant 21 jours (cycles de 28 jours, 12 cycles de traitement)	(T) ■ \$/fiolle de 200 mg (L) ■ \$/Co. 25 mg	Cycle 1 : ■ \$ Cycles 2-3 : ■ \$ Cycles 4-12 : ■ \$ Cycles subséquents : ■ \$

Caps : Capsule; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Susp. Perf. I.V. : Suspension pour perfusion intraveineuse.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.

b Il s'agit des prix de vente confidentiels tirés des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) (janvier 2024) et d'anciennes évaluations réalisées par l'INESSS.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de $1,85 \text{ m}^2$ de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant.

d Cette association, ciblant également le CD-19, constitue un comparateur de 2^e plan.

À titre informatif, le liso-cel, potentiel comparateur, a également fait l'objet d'une recommandation ([INESSS 2022](#)). La décision du ministre est en sursis.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La réévaluation de l'efficience de l'axi-cel par l'INESSS repose sur ses précédentes analyses pharmacoéconomiques ([INESSS 2020](#)) et les nouvelles données cliniques issues de l'étude ZUMA-1 (Neelapu, 2023) ou d'une comparaison indirecte avec l'étude SCHOLAR-1 (Neelapu, 2021). Les principales caractéristiques des analyses de l'INESSS, les modifications effectuées par rapport à ses précédentes analyses, les limites et incertitudes relevées ainsi que les précédents résultats et ceux nouvellement obtenus à partir des nouvelles données cliniques se trouvent ci-dessous.

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

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
Population ciblée	Adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 intentions de traitement systémique
Traitement(s) comparé(s)	Axicabtagène ciloleucel comparativement aux chimiothérapies de sauvetage (régimes d'immunochimiothérapie ou de chimiothérapie). Une comparaison avec le tisagenlecleucel est également proposée à titre d'analyse exploratoire.
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)
Horizon temporel et actualisation	Horizon temporel de 20 ans, Actualisation de 1,5 %
Modèle et modélisation	Représentation adaptée du modèle de survie partitionnée ■ Survie sans progression ■ Survie après la progression ■ Décès
Principales sources des données cliniques	Données cliniques (Yescarta ^{MC}) : Étude ZUMA-1 (Neelapu, 2023) Données cliniques (chimiothérapies de sauvetage) : Étude SCHOLAR-1 (comparaison indirecte ajustée et non ancrée) (Neelapu, 2021) Valeurs d'utilité : étude ZUMA-1, Chen (2017) et Corbett (2018)
Coûts considérés	De prétraitement, d'acquisition, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, des traitements administrés après la progression, et de fin de vie.

Approches retenues et principales modifications effectuées par l'INESSS :

Deux approches sont retenues par l'INESSS afin de considérer l'évolution du comparateur historique, soit les chimiothérapies de sauvetage, vers le comparateur actuel, soit le tisa-cel :

- **Analyse 1 :** Cette analyse se limite à une mise à jour des données d'efficacité en conservant les hypothèses et autres intrants de l'analyse de 2020. Les comparateurs historiques sont conservés, soit les chimiothérapies de sauvetage. Les données de SSP et de SG des patients traités par l'axi-cel ont été mises à jour avec le suivi à 5 ans de l'étude ZUMA-1 (Neelapu, 2023). Les distributions paramétriques pour l'extrapolation des données cliniques à long terme ainsi que l'application de l'hypothèse de guérison après 5 ans dans le modèle ont été ajustées conséquemment. Les données de la mise à jour de la comparaison indirecte ajustée et non ancrée des études ZUMA-1 et SCHOLAR-1 sont retenues afin d'extrapoler la SG des patients traités par les chimiothérapies de sauvetage (RRI de 0,27; IC95 % : 0,00-0,38) (Neelapu, 2021).

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

- Analyse 2 : Cette analyse exploratoire vise à évaluer l'efficacité de l'axi-cel comparativement au comparateur actuel le plus pertinent, soit le tisa-cel. En plus des modifications précédentes sur la survie des patients traités par l'axi-cel, les RRI provenant d'une comparaison indirecte non ancrée entre l'axi-cel et le tisa-cel, réalisée à partir de données de vie réelle, ont été utilisés pour estimer la SG (RRI = 0,60; IC95 % : 0,47-0,77) et la SSP (RRI = 0,67; IC : 0,57-0,78) de ce comparateur (Jacobson 2024). De plus, tous les coûts ont été mis à jour pour l'année financière 2023-2024. Le ratio standardisé de mortalité a également été ramené à 1,70 pour les patients considérés comme étant guéris (Smeland 2016).

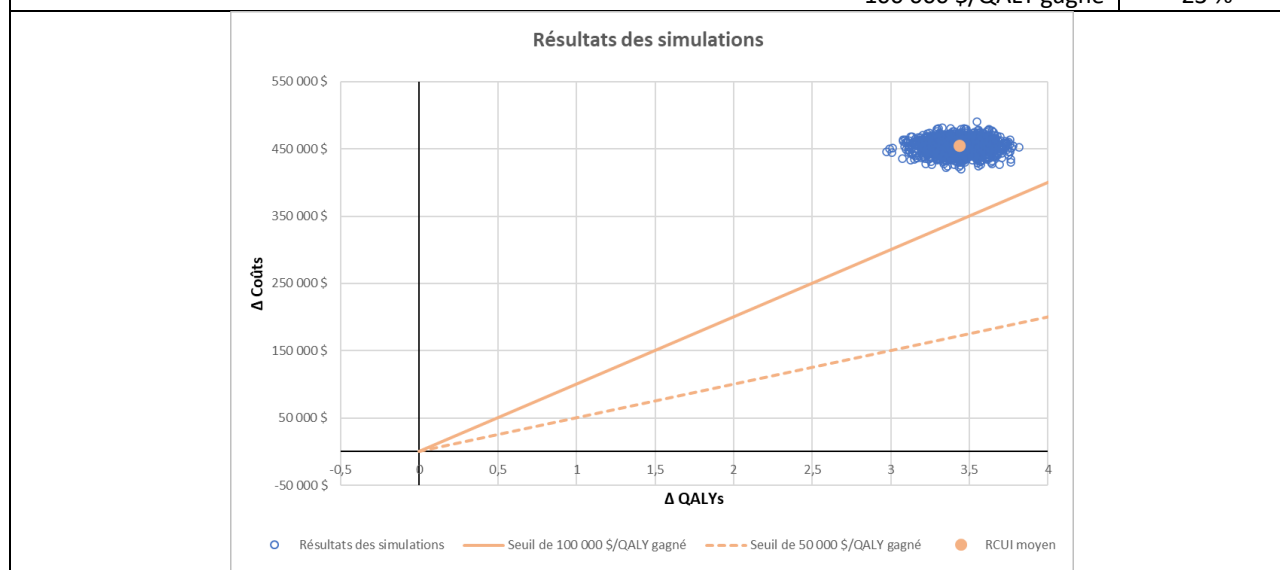
Principales limites et incertitudes relevées par l'INESSS

- Comparaison indirecte par rapport aux chimiothérapies de sauvetage : Plusieurs limites méthodologiques sont relevées, notamment le manque de précision quant aux traitements antérieurs reçus, l'inclusion de certains patients en 2^e intention de traitement dans la cohorte standard, et l'absence d'information sur certains facteurs pronostics importants. Une incertitude réside quant à l'ampleur exacte des bénéfices associés aux chimiothérapies de sauvetage.
- Comparaison indirecte par rapport au tisa-cel : Plusieurs limites méthodologiques sont relevées, notamment la présence de thérapie de transition pour les patients recevant le tisa-cel, qui n'était pas autorisée pour l'axi-cel dans ZUMA-1. Cela limite l'interprétation des résultats. Considérant les limites associées à cette comparaison retenue au sein de l'Analyse 2, l'Institut considère cette dernière comme étant de nature exploratoire.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Yescarta^{MC} aux régimes d'immunochimiothérapies pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB R/R (INESSS)

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
INESSS (précédentes analyses)				
SCÉNARIO AVEC POTENTIEL CURATIF ^a	3,98	2,87	447 683	155 920
SCÉNARIO SANS POTENTIEL CURATIF ^a	1,98	1,30	455 961	349 814
INESSS (réanalyse)				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^b	4,84	3,44	454 203	132 150 ^c
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente de Yescarta ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/QALY gagné				58 %
100 000 \$/QALY gagné				23 %



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; LGCB R/R : Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Analyse déterministe.
- b Analyse probabiliste qui repose sur 2 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- c L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le RCUI obtenu selon une approche déterministe est de 133 184 \$/QALY gagné.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Yescarta^{MC} à Kymriah^{MC} pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB R/R (INESSS)

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
INESSS (réanalyse)				
SCÉNARIO EXPLORATOIRE ^{a,b}	1,38	0,64	65 230	102 022 ^c
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente de Yescarta ^{MC} doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/QALY gagné				6 %
100 000 \$/QALY gagné				1 %
Résultats des simulations ● Résultats des simulations — Seuil de 100 000 \$/QALY gagné - - - Seuil de 50 000 \$/QALY gagné ● RCUI moyen				

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; LGCB R/R : Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire; RCUI : Ratio coût-utilité incremental.

- Analyse probabiliste qui repose sur 2 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence de l'INESSS 2020, notamment quant à la proportion de patients recevant de la chimiothérapie de conditionnement pour l'axi-cel, aux proportions de patients recevant une greffe après l'administration d'un CAR-T et à la mise à jour des coûts pour l'année financière 2023-2024.
- L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le RCUI obtenu selon une approche déterministe est de 93 497 \$/QALY gagné.

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

Évaluation antérieure

Les 1^{ers} travaux d'évaluation de l'axi-cel chez l'adulte ont soulevé des incertitudes sur l'organisation des soins advenant l'introduction de cette thérapie dans le panier de soins et services. Plus spécifiquement, il était difficile d'évaluer la capacité du système de santé, en termes de ressources humaines et matérielles, à déployer un accès équitable à ce traitement dans toute la province, et ce, en temps opportun. De plus, l'impact, sur les ressources, de l'utilisation de l'axi-cel pour le traitement du LGCB R/R, notamment dans la prise en charge des toxicités aiguës et celles liées aux unités de soins intensifs, était encore incertain. Finalement, les données d'utilisation liées au processus de fabrication, par exemple le temps écoulé entre la leucaphérèse et la livraison des cellules CAR-T au centre québécois désigné, et leur administration, de

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

même que le pourcentage d'échecs de production ou d'administration du traitement, restaient encore à déterminer en contexte réel de soins.

Certification des centres désignés

Actuellement, les centres désignés ont la certification du fabricant et l'autorisation du MSSS pour administrer les thérapies par cellules CAR-T chez l'adulte. Un réseau québécois de thérapie immunocellulaire a également été mis en place lors de l'introduction des 1^{res} thérapies par cellules CAR-T dans le panier de soins et services. Le Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux a confié la responsabilité de ce réseau au CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal.

Ressources

L'utilisation de ces thérapies demande une grande expertise, notamment pour la gestion des événements indésirables tels que le SRC, la neurotoxicité et les cytopénies, qui peuvent parfois nécessiter une prise en charge à l'unité des soins intensifs. Bien que l'administration des thérapies par cellules CAR-T se fasse généralement sans heurt, quelques éléments peuvent éventuellement complexifier la gestion des ressources consacrées à ces traitements. D'abord, 3 thérapies par cellules CAR-T ont reçu des recommandations favorables d'inscription pour le traitement du LGCB, et certaines aussi pour la leucémie lymphoblastique aigüe chez l'adulte, le myélome multiple et le lymphome à cellules du manteau. À ces produits pourraient ensuite s'ajouter de nouveaux traitements par cellules CAR-T en cours de développement ou d'évaluation pour le traitement d'autres types de cancer, ou pour des intentions de traitement plus précoces, ce qui est susceptible d'entraîner une forte augmentation de la demande concernant ce type de thérapie. Et bien que les équipes cliniques des centres désignés soient déjà formées, des particularités propres à chaque nouvelle thérapie par cellules CAR-T peuvent également impliquer des apprentissages additionnels. Ensuite, un important défi organisationnel concerne la gestion des ressources allouées à l'administration des thérapies par cellules CAR-T, dont la demande peut varier fortement au fil du temps. Alors que le partage de certaines ressources avec les centres de greffe permet globalement d'optimiser l'expertise et l'utilisation des ressources, il est possible que les périodes de haute demande imposent une contrainte logistique dans l'offre continue des soins et services. Il importe que le nombre et la capacité des centres désignés soient ajustés conséquemment au fil de l'évolution des besoins des patients de recevoir une thérapie par cellules CAR-T.

Inhibiteurs d'interleukine/cytokine pour le SRC

La survenue d'un SRC nécessite une prise en charge immédiate et adéquate. Cette dernière peut varier d'un centre à l'autre, mais repose largement sur l'utilisation du tocilizumab, inhibiteur de l'interleukine-6. Aux États-Unis, la FDA a approuvé en septembre 2017 l'utilisation du tocilizumab pour le traitement du SRC à la suite de l'administration d'un traitement par cellules CAR-T. Santé Canada a fait de même en 2019 en octroyant une indication pour « le traitement du syndrome de libération de cytokines (SLC) sévère ou potentiellement mortel causé par les lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (lymphocytes T-CAR), chez des populations de patients spécifiques chez qui l'usage de produits à base de lymphocytes T-CAR est autorisé ». Au Québec, aucune évaluation n'a été faite sur son utilisation dans la prise en charge des symptômes du SRC pour le moment.

Accessibilité

Diverses contraintes d'accessibilité d'ordre géographique, financier et organisationnel, non négligeables, peuvent affecter le patient qui requiert l'administration d'une thérapie par cellules CAR-T, ainsi que ses

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

proches. En 1^{er} lieu, le nombre limité de centres pouvant administrer l'axi-cel peut compliquer l'accès au traitement de certains patients ne demeurant pas à proximité. Il faut, entre autres, considérer que non seulement certains patients et leurs proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins 4 semaines après l'injection des cellules CAR-T. En 2^e lieu, les dépenses associées à cette situation peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant, et donc favoriser les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre (Imbach 2018). Enfin, l'administration du traitement en temps opportun pourrait être compromise en raison du délai de fabrication des cellules CAR-T et du risque de dégradation de l'état de santé pendant cette période empêchant les patients de le recevoir.

Perspective du clinicien

Les cliniciens font état des ressources limitées disponibles pour l'administration et la surveillance des thérapies par cellules CAR-T en général. Ils expliquent que les unités de thérapie cellulaire, regroupant les thérapies par cellules CAR-T, mais également les greffes de cellules souches hématopoïétiques autologues et allogéniques, fonctionnent généralement au maximum de leur capacité. Ils mentionnent que les ressources matérielles, par exemple les lits d'hospitalisation, sont disponibles, mais que les contraintes concernent surtout les ressources humaines, notamment du fait du manque d'infirmières formées en hémato-oncologie pour couvrir tous les lits dans certaines périodes critiques. Ils soulignent que la gestion de la thérapie cellulaire constitue un défi logistique continu et s'attendent à ce que les enjeux deviennent plus importants avec la venue des nouveaux traitements par cellules CAR-T ainsi que des nouvelles indications. Ils soulignent l'importance que de nouveaux centres soient accrédités pour l'administration des thérapies par cellules CAR-T afin de pouvoir répondre à la future demande.

Les cliniciens témoignent qu'il est arrivé à quelques occasions que des patients résidant à Montréal soient référés à l'extérieur de la ville pour recevoir leur autoGCSH, à cause d'une surcharge de patients dans le centre référent. Aucun impact clinique significatif sur les patients n'est toutefois rapporté par les cliniciens à l'heure actuelle.

Sur l'enjeu géographique, les cliniciens ont fait remarquer que les patients vivant en régions éloignées des grands centres sont référés à Montréal ou à Québec pour recevoir les traitements par cellules CAR-T inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Les cliniciens expliquent que les patients vivant en région éloignée des centres désignés de thérapies par cellules CAR-T acceptent de se déplacer dans les centres de référence pour recevoir ces thérapies spécialisées. Très rares sont les cas dans lesquels les patients auraient refusé la thérapie en raison d'enjeux géographiques. La nécessité d'établir de nouveaux contacts entre les équipes des centres situés en région éloignée des grands centres et celles des centres désignés de thérapies par cellules CAR-T, qui sont parfois moins habituées à collaborer directement, peut cependant parfois prendre du temps et pourrait expliquer la plus faible utilisation des thérapies par cellules CAR-T que celle attendue initialement. Il appert également que les centres administrent un certain volume du traitement par cellules CAR-T à des patients provenant d'une autre province. Finalement, les cliniciens ne rapportent aucun enjeu quant aux taux de réussite de fabrication de l'axi-cel actuellement. Ils jugent tout de même, comme lors des précédentes évaluations, que l'accès à plus de 1 option de thérapies par cellules CAR-T est nécessaire pour assurer la continuité des soins en temps opportun, surtout considérant la hausse du nombre de patients à traiter, hausse attendue du fait de telles thérapies.

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

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu des communications de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires et du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques. Les auteurs recommandent l'élaboration d'un guide provincial pour faciliter et uniformiser la gestion des effets indésirables typiques des thérapies par cellules CAR-T, mais aussi des anticorps bispécifiques, à savoir la gestion des syndromes de relargage de cytokines et des neurotoxicités. De plus, dans les cas où les données probantes seraient limitées, ils sont prêts à participer à la mise en place d'une collecte de données à laquelle les pharmaciens communautaires pourraient contribuer si les instances estiment que cela permettrait de bonifier les connaissances au sujet de ce traitement.

Analyse d'impact budgétaire

Lors de son évaluation antérieure ([INESSS 2020](#)), l'impact budgétaire de l'inscription de Yescarta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* avait été estimé selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux. Cette estimation et l'impact brut réel observé à ce jour sur le budget des établissements de santé sont présentés dans le tableau suivant.

Impacts budgétaires de l'inscription de Yescarta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB R/R (INESSS)

Perspective du système public de soins de santé et de services sociaux		2021	2022	2023	Total
INESSS (ESTIMATIONS 2020)	Nombre de personnes	41	42	47	130 ^a
	Impact brut	22 825 000 \$	24 080 600 \$	27 155 900 \$	74 061 500 \$
	Impact net ^b	32 918 000 \$	34 477 000 \$	38 793 000 \$	106 188 000 \$
	Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^c			56 412 000 \$
		Scénario supérieur ^d			170 071 000 \$
INESSS (OBSERVATIONS 2024)	Nombre de personnes	22	45	67	134 ^e
	Impact brut ^b	11 508 089 \$	23 539 273 \$	35 047 362 \$	70 094 725 \$

LGCB R/R : Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire.

a Nombre total de personnes qui auront reçu le traitement sur 3 ans (estimations de 2020).

b Inclut le coût des traitements de transition et de lymphodéplétion. Il inclut aussi le coût des hospitalisations associées à l'administration du traitement, les coûts d'administration externe de chimiothérapies de sauvetage dans le cas d'une récurrence ultérieure, de la gestion des effets indésirables de grade 3 ou 4 (dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B), des visites médicales, des différents tests de laboratoire et des procédures, ainsi que ceux de l'intervention.

c Les estimations étaient réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'un nombre plus faible de patients à traiter annuellement (164, 151 et 152) ainsi que de parts de marché moindres de 15 % (25, 30 et 35 % sur 3 ans).

d Les estimations étaient réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'un nombre plus important de patients à traiter annuellement (247, 227 et 228) ainsi que de parts de marché plus élevées de 15 % (55, 60 et 65 % sur 3 ans).

e Nombre total de personnes qui ont reçu le traitement au cours de la période portant de février 2021 à décembre 2023. Cette donnée est tirée de la base de données Canadian Drug Store and Hospital Purchase (CDH) d'IQVIA^{MC}.

Dans le cadre de la réévaluation de l'axi-cel, l'INESSS a consulté des cliniciens afin de mieux comprendre le contexte de mise en œuvre ainsi que les éventuels obstacles rencontrés au moment de l'implantation. Ainsi, l'INESSS tente d'expliquer les disparités entre les estimations effectuées en 2020 et les données réelles observées. Les arguments sont rapportés ci-dessous. Rappelons que les estimations réalisées dans le cadre de la 1^{re} évaluation reposaient notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts, et que cette approche et ces hypothèses comportent également une part d'incertitude.

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

- Modalités d'accès à l'intervention : Bien que les principales difficultés aient été éprouvées lors de l'implantation du tisa-cel, le décalage observé entre les projections de la 1^{re} année et les données réelles pourrait être dû au déploiement graduel des modalités d'accès à l'axi-cel. La mise en place a été effectuée au sein des centres agréés dans un 1^{er} temps, puis dans les centres périphériques.
- Efficacité comparativement au tisa-cel : Rappelons que lors de la réalisation de l'évaluation antérieure de l'axi-cel, en l'absence de données comparatives, un partage équitable du marché a été assumé. Toutefois, en contexte réel de soins, l'efficacité de l'axi-cel semble supérieure à celle du tisa-cel dans cette indication. Ainsi, au cours des récents mois, l'utilisation de l'axi-cel a été favorisée pour les patients qui peuvent le recevoir. Notons que certains centres ont récemment arrêté d'administrer le tisa-cel. Ce changement de pratique pourrait expliquer en partie le nombre de patients plus élevé en 2023, comparativement aux estimations de 2020.

Impact budgétaire 2024-2026

L'impact budgétaire de la poursuite du remboursement de Yescarta^{MC} au cours des 3 prochaines années et ses principales hypothèses sont présentés dans les tableaux suivants.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire (INESSS)

Paramètre	Valeurs
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT	
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	96, 96 et 100
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS	
Répartition des parts de marché des CAR-T	
Axicabtagène ciloleucel	72 %
Tisagenlecleucel	28 %
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT	
Coût par personne traitée	
Axicabtagène ciloleucel	523 095 \$
Tisagenlecleucel	■ \$

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

Impacts budgétaires de la poursuite du remboursement de Yescarta^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de 3^e intention ou plus du LGCB R/R (INESSS)

Perspective du système public de soins de santé et de services sociaux		2024	2025	2026	Total
INESSS	Nombre de personnes	69	69	72	210 ^a
	Impact brut	33 635 361 \$	33 635 361 \$	35 097 768 \$	102 368 490 \$
	Impact brut avec autres composantes du système de santé ^b	36 093 552 \$	36 093 552 \$	37 662 837 \$	109 849 942 \$

LGCB R/R : Lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire.

a Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Inclut le coût des traitements de transition et de lymphodéplétion. Il inclut aussi le coût des hospitalisations associées à l'administration du traitement, les coûts de l'administration externe de chimiothérapies de sauvetage dans le cas d'une récurrence ultérieure, de la gestion des effets indésirables de grade 3 ou 4, dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B, des visites médicales, des différents tests de laboratoire et des procédures, ainsi que ceux de l'intervention et d'hospitalisation jusqu'à 1 an.

Notons que le marché et le nombre de nouveaux patients à traiter semblent présentement stables, mais que plusieurs éléments pourraient influencer l'impact budgétaire attendu à court ou moyen terme. Ceux-ci sont présentés ci-dessous :

- Inscription récente du tafasitamab (Minjuvi^{MC}) en 2^e intention de traitement : Il a récemment été inscrit (août 2023). Actuellement, l'indication reconnue de l'axi-cel spécifie que pour être admissible, un patient doit n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable. Ainsi, advenant qu'un patient reçoive le tafasitamab en 2^e intention de traitement, il deviendrait donc inadmissible à l'axi-cel dans une intention ultérieure. Cela aurait pour effet d'éventuellement réduire la population admissible à l'axi-cel en 3^e intention de traitement ou plus. Toutefois, les cliniciens consultés ont mentionné que s'ils prévoient administrer un CAR-T à un patient en 3^e intention, ils n'iront pas considérer le tafasitamab à une intention antérieure.
- Inscription potentielle de l'axi-cel en 2^e intention de traitement : Il a fait l'objet d'une recommandation favorable de l'INESSS ([INESSS 2023](#)) pour le traitement du LGCB en 2^e intention de traitement et le ministre a sursis à sa décision. Advenant son inscription, un patient qui le recevrait à cette intention ne serait plus admissible à un CAR-T ultérieurement. Cela aurait pour effet de réduire la population admissible à l'axi-cel en 3^e intention de traitement ou plus. Toutefois, notons que l'indication reconnue en 2^e intention est plus restrictive et vise les patients réfractaires à une immunochimiothérapie à base de rituximab de 1^{re} intention ou récidivant au cours des 12 mois suivant ce traitement. Par conséquent, malgré l'inscription en 2^e intention de l'axi-cel, celui-ci continuerait d'être une thérapie utilisée en 3^e intention.
- Inscription potentielle du liso-cel (Breyanzi^{MC}) en 3^e intention de traitement ou plus : Il a fait l'objet d'une recommandation favorable de l'INESSS ([INESSS 2022](#)) pour le traitement du LGCB en 3^e intention ou plus et le ministre a sursis à sa décision. Des négociations à l'Alliance pharmaceutique pancanadienne (APP), dont le Québec est membre, ont été conclues par une lettre d'intention en décembre 2023. Bien que les cliniciens consultés n'aient pas d'expérience clinique de ce produit, selon les données d'efficacité et d'innocuité actuellement disponibles et la possibilité de l'administrer en externe, il serait vraisemblable que le liso-cel soit privilégié pour la quasi-totalité des patients qui recevraient actuellement le tisa-cel advenant son inscription et il pourrait

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

également même être privilégié pour des patients qui recevraient normalement l'axi-cel. À terme, le marché serait vraisemblablement réparti de manière équivalente entre l'axi-cel et le liso-cel.

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

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

Valeur thérapeutique

- Le pronostic des personnes atteintes d'un LGCB R/R en 3^e intention de traitement est sombre.
- Les nouvelles données évaluées incluent les résultats d'efficacité et d'innocuité de la mise à jour des analyses de l'étude ZUMA-1, étude de faible niveau de preuve. La durée médiane du suivi est passée de 27 à 63 mois, ce qui est jugé suffisant pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel.
- Les résultats d'efficacité suggèrent qu'environ 30 % des patients pourraient être guéris.
- Les résultats de comparaisons indirectes suggèrent que l'axi-cel prolonge la SG comparativement aux chimiothérapies et au tisa-cel.
- Les résultats d'efficacité d'études majoritairement rétrospectives en contexte de vie réelle corroborent ceux observés dans l'étude ZUMA-1.
- Bien que le profil de toxicité de l'axi-cel soit important, il est considéré comme acceptable compte tenu des bénéfices qu'il procure et du pronostic des patients à ce stade.

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

- L'axi-cel est un traitement à dose unique. Son coût d'acquisition est de 485 021 \$, auquel s'ajoute celui de la leucaphérèse (1 644 \$), de la chimiothérapie de déplétion lymphocytaire (1 028 \$) et du traitement de transition (1 976 \$), pour un coût total de traitement de 489 669 \$. Celui-ci est supérieur à celui des régimes d'immunochimiothérapies et à celui du tisa-cel.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour réévaluer l'efficacité de l'axi-cel comparativement au comparateur historique, soit les chimiothérapies de sauvetage. En considérant les données d'efficacité de l'axi-cel de la dernière mise à jour de ZUMA-1, le RCUI obtenu est de 132 150 \$/QALY gagné. Ce résultat est inférieur aux estimations de 2020 (de 156 000 à 350 000 \$/QALY gagné). À titre exploratoire, une analyse coût-utilité a également été considérée pour évaluer l'efficacité de l'axi-cel comparativement au comparateur actuel, soit le tisa-cel. Le RCUI obtenu est de 102 022 \$/QALY gagné.
- Pour atteindre les seuils d'efficacité de 50 000 \$ et de 100 000 \$/QALY gagné comparativement au comparateur historique, le prix de vente de l'axi-cel devrait être réduit d'au moins 58 % et 23 %, respectivement.
- Ces résultats d'efficacité sont empreints d'incertitude étant donné que l'analyse repose sur les données issues d'une comparaison indirecte présentant plusieurs limites.

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

- Il y a une disparité d'accès à l'axi-cel entre les régions du Québec. Le nombre limité de centres pouvant administrer l'axi-cel ainsi que le fait que les patients doivent rester plus de 4 semaines près du centre peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant pour des patients vivant loin d'un centre désigné, notamment ceux disposant de moins de moyens financiers.

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

- Les traitements par cellules CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, par du personnel formé et encadré par un protocole rigoureux. Les cliniciens consultés jugent que ce constat est rassurant quant à la sélection des patients qui recevront le traitement et à la gestion des effets indésirables.
- Certains de ces centres désignés fonctionnent actuellement au maximum de leur capacité.
- L'inscription de l'axi-cel a engendré des coûts de 70,1 M\$ sur le budget des établissements au cours des 3 premières années suivant son inscription. Cent trente-quatre patients ont été traités au cours de cette période. Ces résultats sont similaires à ce que l'INESSS avait estimé lors de son évaluation antérieure en 2020 (74 M\$ sur 3 ans).
- La poursuite du remboursement de l'axi-cel engendrerait des coûts de 109,9 M\$ sur le budget des établissements de santé au cours des 3 prochaines années, et ce, pour le traitement de 210 patients.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis de maintenir l'inscription de Yescarta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 3^e intention ou plus du lymphome à grandes cellules B (LGCB).

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

Motifs de la position unanime

- Bien que les données reposent sur un faible niveau de preuve, les membres conviennent que les résultats concernant l'axi-cel sont cliniquement importants, y compris son potentiel curatif pour plus de 30 % des patients. De plus, les résultats de vie réelle en contexte québécois reproduisent ceux de l'étude ZUMA-1, ce qui est jugé rassurant.
- Selon les membres, bien qu'associé à des toxicités importantes, le profil d'innocuité de l'axi-cel semble acceptable compte tenu du pronostic sombre de la maladie, ce que confirme l'expérience des cliniciens consultés.
- Dans un contexte de ressources limitées, les membres émettent de nombreuses préoccupations, partagées par les cliniciens consultés, quant à la capacité des centres spécialisés désignés pour l'administration des thérapies par cellules CAR-T à absorber la charge de patients supplémentaires advenant l'inscription de nouvelles thérapies par cellules CAR-T ou l'ajout de nouvelles indications pour de telles thérapies.
- Bien que le rapport entre le coût et l'efficacité nouvellement mesuré soit plus favorable que celui estimé lors de son évaluation antérieure, les membres estiment que l'axi-cel demeure une option de traitement non efficiente à ce prix de vente. De plus, son incidence budgétaire demeure élevée. De fait, ils estiment que l'atténuation de son fardeau économique devrait être maintenue.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la poursuite du remboursement de Yescarta^{MC} constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation demeurerait encadrée par une indication reconnue et si le fabricant continuait de participer à l'atténuation du fardeau économique.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et coll.** A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* 2022 Oct;28(10):2145-54.
- **Benoit A, B Boies MH, Déry N, et coll.** CAR T-Cells for the Treatment of Refractory or Relapsed Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center Retrospective Canadian Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023;23(3):203-10.
- **Bethge WA, Martus P, Schmitt M, et coll.** GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022;140:349–58.
- **Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et coll.** Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 174(1):43-56.
- **Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et coll.** Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;35(19):2125-32.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.
- **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et coll.** Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2023. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2023. Accessible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2023-statistics/2023_PDF_FR.pdf (consulté le 3 janvier 2024)
- **Corbett MS, Duarte AI, Melton HA, et coll.** Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma, mediastinal B-cell lymphoma and follicular lymphoma. Single Technology Appraisal Evidence Assessment Group report. 2018;674 p.
- **Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et coll.** Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800-08.
- **Gagelmann N, Bishop M, Ayuk F et coll.** Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; pré-publication.
- **Gouvernement du Québec.** Tableau de bord – Statistiques du Registre québécois du cancer. 2023. Accessible à <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNjc2ZTAXNmMtMWFiMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDIiYjA2IiwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZlWFJmRiZTFhNzk5MjI5> (consulté le 23 janvier 2024).
- **Imbach, Kathleen J, Arjun Patel, et coll.** Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. *Cell & gene therapy insights* 2018;4 (4): 295-307.
- **Jacobson CA, Locke FL, Long M, et coll.** Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplantation and Cellular Therapy* 2022;28(9):581.e1-581.e8.
- **Jacobson CA, Munoz J, Sun F, et coll.** Real-World Outcomes with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies in Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024;30(1):77.e1-77.e15.
- **Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et coll.** 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.
- **Kochenderfer JN, Somerville RP, Lu T, et coll.** Long duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Mol Ther* 2017a;25(10):2245-53.
- **Kochenderfer JN, Somerville RP, Lu T, et coll.** Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017b;35(16):1803-13.
- **Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA, et coll.** A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. *Br J Haematol* 2022;198(3):492-502.
- **Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et coll.** 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.

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

- **Myit S et Lovey P.-Y.** Lymphomes B de haut grade selon la classification OMS 2017 des tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes. 2018. Disponible à : https://www.hopitalduvalais.ch/fileadmin/files/professionnels/ICH/caduceus/2018-04-Lymphome_B_haut_grade_F.pdf (consulté le 23 janvier 2024)
- **Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et coll.** Five-Year Follow-up of ZUMA-1 Supports the Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 2023;141 (19):2307-15.
- **Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et coll.** Comparison of 2-Year Outcomes with CAR T Cells (ZUMA-1) vs Salvage Chemotherapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Blood Advances* 2021;5 (20):4149-55.
- **Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et coll.** Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine* 2017;377 (26):2531-44.
- **Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, et coll.** Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2020;26 (9):1581-88.
- **Rosenquist R, Beà S, Du MQ, et coll.** Genetic landscape and deregulated pathways in B-cell lymphoid malignancies. *J Intern Med* 2017;282(5):371-94.
- **Salles G, Duell J, González Barca E, et coll.** Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):978-88.
- **Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et coll.** 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:S20–S21.
- **Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et coll.** Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019b;380(1):45–56.
- **Sehn LH, Gascoyne RD.** Diffuse large B-cell lymphoma : optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015;125(1):22-32.
- **Sehn LH, Salles G.** Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Reply. *N Engl J Med* 2021;384(23):2262.
- **Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, et coll.** A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2016;173(3):432-43.
- **Spanjaart AM, Pennings ERA, Mutsaers PGNJ., et coll.** The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real-World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in The Netherlands. *Cancers* 2023;15 (17).
- **Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et coll.** 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.
- **Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et coll.** 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):216-221.
- **Verdun N, Marks P.** Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *The New England Journal of Medicine* 2024;390:584-586.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Celltrion	Remsima SC	infliximab	Sol. Inj. S.C. (ser)	120 mg/ml (1 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d’exception Atténuation du fardeau économique Maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse
Celltrion	Remsima SC	infliximab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	120 mg/ml (1 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d’exception Atténuation du fardeau économique Maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse
Gilead	Yescarta	axicabtagène ciloleucel	Susp. Perf. I.V.	≤ 200 000 000 cellules CAR-T	Maintien de l’inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Lymphome à grandes cellules B
Janss. Inc	Tecvayli	téclistamab	Sol. Inj. S.C.	10 mg/ml (3 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Myélome multiple récidivant ou réfractaire
Janss. Inc	Tecvayli	téclistamab	Sol. Inj. S.C.	90 mg/ml (1,7 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Myélome multiple récidivant ou réfractaire
Knight	Bijuva	estradiol -17β/progestérone micronisée	Caps.	0,5 mg – 100 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique Symptômes vasomoteurs attribuables à la ménopause
Knight	Bijuva	estradiol -17β/progestérone micronisée	Caps.	1 mg – 100 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique Symptômes vasomoteurs attribuables à la ménopause
Novartis	Kymriah	tisagenlecleucel	Susp. Perf. I.V.	60 000 000 à 600 000 000 cellules CAR-T	Maintien de l’inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Lymphome à grandes cellules B
Pfizer	Beqvez	fidanacogène élaparvovec	Sol. Perf. I.V.	1 × 10 ¹³ vecteurs génomiques/ml	Refus d’inscription	Liste des médicaments – Établissements Valeur thérapeutique Hémophilie B modérément sévère à sévère
SanofiAven	Libtayo	cémiplimab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (7 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue Cancer du poumon non à petites cellules
En lien avec Libtayo	(cancer du poumon non à petites cellules)					
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (4 ml)	Modification d’une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Modification d’une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception



Tableau des recommandations de l’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux
transmises au ministre le 6 mai 2024

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
B.M.S.	Yervoy	ipilimumab	Sol. Perf. I.V	5 mg/ml (10 ml)	Modification d’une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
B.M.S.	Yervoy	ipilimumab	Sol. Perf. I.V.	5 mg/ml (40 ml)	Modification d’une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Modification d'indications reconnues	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
SanofiAven	Libtayo	cémpiimab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (7 ml)	Modification d’une indication reconnue	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception

