

Recommandation en vue du remboursement

Lisocabtagène maraleucel (Breyanzi)

Indication : Dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) sans autre précision, du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), du lymphome B de haut grade (LBHG) et du LBDGC résultant d'un lymphome folliculaire, en cas de maladie réfractaire à l'immunochimiothérapie de première intention ou de rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement, chez l'adulte admissible à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.

Promoteur : Bristol Myers Squibb Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Que recommande CDA-AMC concernant le remboursement de Breyanzi?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Breyanzi dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) sans autre précision, du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), du lymphome B de haut grade (LBHG) et du LBDGC résultant d'un lymphome folliculaire, en cas de maladie réfractaire à l'immunochimiothérapie de première intention ou de rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement, chez l'adulte admissible à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Breyanzi ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de LBDGC sans autre précision, de LMPGCB, de LBHG ou de LBDGC résultant d'un lymphome folliculaire dont la maladie n'a pas répondu au traitement de première intention ou qui ont connu une rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement, et qui sont admissibles à une greffe autologue de CSH et sont en assez bonne santé (bon indice fonctionnel).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Breyanzi ne doit être remboursé que chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement par cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T), s'il est prescrit et administré par un clinicien possédant une expertise du lymphome et de la thérapie par cellules CAR-T, dans un hôpital doté des ressources suffisantes, et si son coût ne dépasse pas celui de l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel). De plus, il doit être possible d'administrer Breyanzi.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Breyanzi augmente le temps écoulé avant la progression de la maladie et pourrait prolonger la vie des patients atteints d'un LBDGC réfractaire ou en rechute par rapport au traitement usuel.
- Breyanzi est une option de traitement supplémentaire efficace en contexte de deuxième intention, et il peut prolonger la rémission et la survie des patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Breyanzi ne représente pas une bonne valeur

Résumé

pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité juge que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût plus élevé de Breyanzi par rapport à l'axi-cel.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Breyanzi devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 3,5 millions de dollars sur les trois prochaines années, pour autant que les régimes publics décident de rembourser l'axi-cel. Si les régimes publics décident de ne pas rembourser l'axi-cel, alors le coût que représentera Breyanzi pour ces derniers sera bien plus élevé.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le lymphome B?

Le lymphome B, type le plus courant de lymphome non hodgkinien, est très proche des cancers qui se développent à partir des lymphocytes B, un type de leucocytes. On estime que chaque année, au Canada, 11 700 personnes reçoivent un diagnostic de lymphome non hodgkinien et 3 100 personnes en meurent.

Besoins non comblés en contexte de lymphome B

Les patients atteints d'un lymphome B ne répondent pas tous aux traitements existants. Ils ont donc besoin d'autres options de traitements qui prolongent la survie et la rémission tout en améliorant la qualité de vie.

Combien coûte Breyanzi?

Le traitement par Breyanzi devrait coûter 501 900 \$ par patient par perfusion.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement du lisocabtagène maraleucel (liso-cel) dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) sans autre précision, du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), du lymphome B de haut grade (LBHG) et du LBDGC résultant d'un lymphome folliculaire, en cas de maladie réfractaire à l'immunochimiothérapie de première intention ou de rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement, chez l'adulte admissible à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené en mode ouvert (essai TRANSFORM), le traitement par le liso-cel procure un bénéfice clinique supplémentaire en matière de survie sans évènement (SSE) chez les adultes atteints d'un LBDGC réfractaire ou en rechute au cours des 12 mois suivant le traitement de première intention, par rapport au traitement usuel par une immunochimiothérapie de sauvetage suivie (selon la réponse) par une chimiothérapie à dose élevée et une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Au moment de la deuxième analyse intermédiaire (date limite de collecte des données : 8 mars 2021), la SSE médiane (c'est-à-dire la durée écoulée avant : le décès, toutes causes confondues, une progression de la maladie, l'absence de réponse complète [RC] ou de réponse partielle [RP] dans les 9 semaines suivant la répartition aléatoire ou l'amorce d'un nouveau traitement antinéoplasique en raison de problèmes d'efficacité, selon la première occurrence) était de 10,1 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 6,1 à non estimable [NE]) dans le groupe recevant le liso-cel, contre 2,3 mois (IC à 95 % de 2,2 à 4,3) dans le groupe recevant le traitement usuel (valeur unilatérale de $p < 0,0001$), avec un rapport des risques instantanés (RRI) entre les groupes de 0,35 (IC à 95 % de 0,23 à 0,53). Par comparaison avec le traitement usuel, les différences de probabilité de SSE entre les groupes, estimées selon la méthode de Kaplan-Meier à 12 mois (date limite de collecte des données : 8 mars 2021) et à 36 mois (date limite de collecte des données : 23 octobre 2023), étaient de 20,8 % (IC à 95 % de 2,5 à 39,1) et de 26,7 % (IC à 95 % de 13,3 à 40,1), respectivement, à l'avantage du liso-cel. Outre l'essai TRANSFORM, le CEEP se penche sur les données probantes indirectes issues de la comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) du liso-cel et de l'axi-cel soumise par le promoteur. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité de la CIAA avec comparateur commun ne font pas ressortir de différence d'importance clinique entre le liso-cel et l'axi-cel pour ce qui est de la SSE, du taux de RC, de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG); cependant, les estimations présentent des incertitudes en raison de leur imprécision. D'après la CIAA sans comparateur commun se penchant sur les effets néfastes des deux traitements, les résultats en matière de réduction du syndrome de libération des cytokines (SLC), d'effets toxiques neurologiques selon l'évaluation du chercheur, de pyrexie et d'encéphalopathie sont à l'avantage du liso-cel. Cependant, ces estimations sont incertaines en raison de leur imprécision et des déséquilibres quant aux possibles modificateurs de l'effet du traitement et aux facteurs pronostiques; par

conséquent, le CEEP n'est pas en mesure de formuler de conclusions définitives quant à l'innocuité du liso-cel par rapport à l'axi-cel.

Les patients font valoir le besoin d'options thérapeutiques accessibles et efficaces qui maîtrisent la maladie, prolongent la vie, améliorent la qualité de vie et s'accompagnent de peu d'effets secondaires. Le CEEP conclut que le traitement par le liso-cel comble certains besoins importants soulevés par les patients (comme la prolongation de la SSE et de la SSP), qu'il pourrait améliorer la SG et qu'il s'agit d'une option de traitements supplémentaires en contexte de deuxième intention.

Au prix indiqué par le promoteur pour le liso-cel et aux prix courants accessibles au public pour les comparateurs, le traitement à l'étude coûte plus cher que l'axi-cel et les soins usuels. Comme on estime que le liso-cel et l'axi-cel ont une efficacité comparable et qu'aucune conclusion définitive n'a pu être formulée quant à leur innocuité comparative, le coût du liso-cel pour les régimes d'assurance médicaments publics ne devrait pas dépasser celui de l'axi-cel.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le liso-cel est remboursé dans le traitement du LBDGC sans autre précision, du LMPGCB, du LBHG ou du LBDGC résultant d'un lymphome folliculaire chez l'adulte de 18 ans ou plus qui répond à l'ensemble des critères suivants :</p> <p>1.1. la tumeur est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou il y a rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement;</p> <p>1.2. la personne est admissible à une greffe autologue de CSH;</p> <p>1.3. la personne a un bon indice fonctionnel.</p>	<p>L'essai TRANSFORM porte sur des patients qui présentent une maladie réfractaire primaire ou connaissent une rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première intention, qui sont admissibles à une greffe autologue de CSH, et dont l'indice fonctionnel à l'échelle de l'ECOG est de 0 ou 1.</p>	<p>Des patients atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B ont participé à l'essai TRANSFORM. Le CEEP remarque que cette maladie est traitée de la même manière qu'un LBDGC et que ces patients devraient pouvoir recevoir un traitement par le liso-cel.</p>
<p>2. Le liso-cel n'est pas remboursé chez les patients qui ont déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T.</p>	<p>On ne dispose pas de données probantes selon lesquelles le liso-cel procure un bénéfice chez les patients ayant déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T, parce que ces derniers étaient exclus de l'essai TRANSFORM.</p>	—
Renouveau		
<p>3. Le traitement par le liso-cel est un traitement unique.</p>	<p>Le CEEP n'a pu examiner aucune donnée probante sur l'administration d'un deuxième traitement par le liso-cel.</p>	<p>À l'heure actuelle, l'administration d'un deuxième traitement par cellules CAR-T ne constitue pas une stratégie efficace établie et ne fait pas partie des normes de traitement.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
4. Le liso-cel est prescrit par des cliniciens possédant une expertise dans le traitement des lymphomes et la prise en charge des effets toxiques associés aux thérapies CAR-T. Il est administré dans des hôpitaux disposant d'une infrastructure, de ressources et d'une expertise suffisantes pour l'administration du traitement et la prise en charge des effets secondaires.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—
Prix		
5. Le prix du liso-cel est négocié de façon à ce que le cout du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de l'axi-cel dans le traitement du LBGC en cas de maladie réfractaire ou de rechute au cours des 12 mois suivant le traitement de première intention chez les patients admissibles à une greffe autologue de CSH.	Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcout du liso-cel par rapport à l'axi-cel dans l'indication à l'étude.	—
Faisabilité de l'adoption		
6. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du liso-cel.	Il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de CDA-AMC.	—
7. La faisabilité organisationnelle est examinée. L'administration de thérapies CAR-T comme le liso-cel nécessite de l'expertise, des infrastructures et des ressources humaines afin d'assurer une prise en charge rapide et optimale du traitement et des effets indésirables. Dans l'éventualité où la demande de thérapies CAR-T dépasserait les capacités existantes de production ou d'administration, les critères d'établissement des priorités à envisager sont notamment le pronostic, les traitements antérieurs et le lieu de résidence du patient.	Étant donné que la thérapie par cellules CAR-T exige beaucoup de ressources, notamment des ressources humaines qui sont actuellement limitées, et qu'elle s'accompagne de contraintes logistiques, il faudrait mettre en place un processus normalisé visant à déterminer l'ordre de priorité en matière de prestation du traitement afin d'optimiser le bénéfice clinique d'une façon qui soit éthique et équitable.	—

axi-cel = axicabtagène ciloleucel; CAR = récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor*); CSH = cellules souches hématopoïétiques; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LBGC = lymphome B à grandes cellules; LBHG = lymphome B de haut grade; LDGCB = lymphome diffus à grandes cellules B; liso-cel = lisocabtagène maraleucel; LMPGCB = lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

Points de discussion

- **Patients admissibles à une greffe autologue de CSH** : Les patients recrutés pour l'essai TRANSFORM étaient atteints d'une maladie réfractaire ou en rechute après un traitement de première intention et étaient admissibles à une greffe autologue de CSH. Le CEEP reconnaît qu'il existe un besoin chez les patients atteints d'une maladie réfractaire ou en rechute après un traitement de première intention qui ne sont pas admissibles à une greffe de CSH; cependant, l'indication autorisée se limite aux patients qui y sont admissibles. Il n'existe pas de critères normalisés pour déterminer l'admissibilité à une greffe de CSH; ces critères varient grandement entre les établissements en fonction des pratiques cliniques et des ressources locales. Étant donné les défis cliniques que pose la détermination de l'admissibilité à une greffe de CSH ou, plus généralement, à une thérapie par cellules CAR-T, il est nécessaire d'établir des critères d'admissibilité normalisés et d'appliquer ces critères de façon juste au sein de différentes populations.
- **Survie globale** : Bien que les données sur la SG soient incomplètes, le CEEP juge que les résultats sont prometteurs. Au moment de l'analyse finale (date limite de collecte des données : 23 octobre 2023), après une durée médiane de suivi de 33,9 mois chez l'ensemble des patients, 34 d'entre eux (37,0 %) étaient décédés dans le groupe recevant le liso-cel et 42 (45,7 %) dans le groupe recevant le traitement usuel. La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement, le RRI entre les groupes étant de 0,76 (IC à 95 % de 0,481 à 1,19). Les différences entre les groupes pour ce qui est de la probabilité d'être en vie estimée selon la méthode de Kaplan-Meier après 12 et 36 mois étaient respectivement de 11,4 % (IC à 95 % de -0,7 à 23,5; date limite de collecte des données pour l'analyse principale : 13 mai 2022) et de 11,0 % (IC à 95 % de -3,7 à 25,7; date limite de collecte des données pour l'analyse finale : 23 octobre 2023), à l'avantage du liso-cel.
- **Effets secondaires** : Les personnes atteintes expriment le besoin d'avoir accès à des traitements comportant moins d'effets secondaires que les options actuelles. Même si, proportionnellement, davantage d'effets néfastes ont été signalés chez les patients recevant le liso-cel que chez ceux recevant le traitement usuel (le SLC, la cytopénie de longue durée et les effets toxiques neurologiques selon l'évaluation du chercheur étant les plus courants), le CEEP estime que les effets secondaires du liso-cel sont maîtrisables bien que plus lourds que ceux du traitement usuel. En effet, le traitement devrait être prescrit et supervisé par des cliniciens expérimentés dans le traitement de patients atteints d'un LBDGC réfractaire ou en rechute. Le Comité n'est pas en mesure de formuler de conclusions définitives sur l'innocuité du liso-cel par rapport à l'axi-cel à partir de la CIAA sans comparateur commun soumise par le promoteur en raison de limites méthodologiques.
- **Qualité de vie liée à la santé** : Les patients et les cliniciens font valoir que l'amélioration de la qualité de vie est un critère d'évaluation important et constitue le but du traitement chez les patients atteints de LBDGC réfractaire ou récidivant. Toutefois, le CEEP ne peut tirer de conclusions définitives concernant les effets du liso-cel comparativement aux soins usuels sur la QVLS en raison de préoccupations au sujet de l'imprécision et de données manquantes concernant des critères d'évaluation de l'essai TRANSFORM. La QVLS n'a pas été évaluée dans la CIAA; par conséquent,

Le Comité n'est pas en mesure de déterminer si l'utilisation du liso-cel entraînerait un bénéfice par rapport à l'axi-cel sur ce plan.

- **Considérations en matière d'éthique et d'équité en lien avec les données probantes et l'utilisation du traitement :** Le CEEP aborde les incertitudes des données probantes sur le liso-cel, en particulier en début de parcours thérapeutique, et leurs conséquences sur la réponse aux besoins des patients, les discussions de consentement et la gestion des budgets limités d'hématologie, et plus généralement, de soins de santé. Le Comité se penche également sur le besoin de recueillir des données à long terme sur l'innocuité, l'efficacité et l'efficacité comparative afin d'aider davantage à la prise de décision sur le plan clinique et sur le plan des systèmes de santé. Les données probantes préliminaires indiquent que les thérapies par cellules CAR-T pourraient poser un risque d'autres hémopathies malignes. Bien que cela n'ait pas été observé lors de l'essai TRANSFORM, le Comité reconnaît l'importance d'avoir des conversations sérieuses sur le consentement afin d'informer les patients de ces risques et du besoin de surveillance à vie.
- **Considérations en matière d'éthique et d'équité en lien avec l'établissement de priorités et l'accès au traitement :** Le CEEP soulève le besoin de solliciter l'avis des patients, des cliniciens et des régimes d'assurance médicaments à l'échelle nationale afin d'établir un processus de sélection des patients juste et équitable et des critères d'allocation des places pour les thérapies par cellules CAR-T dans les différents établissements, pour le cas où la demande pour le liso-cel dépasserait les capacités de production ou d'administration. Les cliniciens peuvent ressentir de la détresse psychologique face aux limites de capacité et au besoin de prendre des décisions difficiles de priorisation, sans compter les possibles coûts d'opportunité en hématologie et au-delà de ce domaine. Proposer le liso-cel plus tôt dans le parcours thérapeutique pourrait élargir l'accès aux options thérapeutiques, y compris pour les patients qui doivent se déplacer pour recevoir le traitement ou pour qui une thérapie par cellules CAR-T présenterait un profil de toxicité plus favorable. Le CEEP se penche également sur le besoin d'une aide financière adéquate afin de faciliter l'accès équitable au traitement et de réduire les obstacles financiers, qui sont exacerbés par les considérations géographiques évoquées.
- **Considérations de mise en œuvre :** Il demeure des incertitudes quant à la mise en œuvre des thérapies par cellules CAR-T et au système de soutien nécessaire pour optimiser l'accès rapide et la capacité de livraison du liso-cel au Canada. Les patients soulèvent également le besoin d'améliorer l'accès aux thérapies par cellules CAR-T. Au moment d'envisager la mise en œuvre de ce traitement, il faudra prendre en compte l'équité d'accès au liso-cel, en particulier pour les groupes dignes d'équité qui peuvent déjà faire face à des disparités en matière de diagnostic et d'expériences vécues lors d'un LBDGC. Cet objectif peut être appuyé par l'accessibilité des informations sur le LBDGC et le liso-cel, par un accompagnement supplémentaire et une assistance tout au long du déroulement du traitement, par la collaboration en matière de soins, par l'allègement du fardeau que constituent les déplacements et par une réduction des obstacles d'accès aux programmes. L'accès aux centres de thérapie par cellules CAR-T qui peuvent administrer le liso-cel est actuellement limité par des facteurs géographiques, et un élargissement de cet accès doit être concilié avec la qualité et

la sécurité des centres de traitement, et éclairé par une réflexion sur l'établissement et l'application de critères permettant de promouvoir un accès équitable.

- **Impact budgétaire** : L'estimation de l'impact budgétaire du remboursement du liso-cel dépend de la décision que prendront les régimes publics quant au remboursement de l'axi-cel. S'ils décident de ne pas rembourser l'axi-cel, l'impact budgétaire du remboursement du liso-cel sera bien plus élevé que dans l'estimation d'impact budgétaire obtenue lors de la réanalyse de CDA-AMC. De plus, l'estimation de l'impact budgétaire du remboursement du liso-cel obtenue par CDA-AMC part de l'hypothèse que ce remboursement ne changera pas la demande globale pour les thérapies par cellules CAR-T. Cependant, comme le liso-cel pourrait être administré à certains patients en consultation externe, cela pourrait augmenter l'accès aux thérapies par cellules CAR-T. Si les patients qui auraient autrement reçu le traitement usuel se retrouvent admissibles au traitement par le liso-cel, la demande globale pour les thérapies par cellules CAR-T sera probablement plus importante que prévu, ce qui pourrait avoir des conséquences importantes en matière de budget et de capacités de traitement.

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

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^s Catherine Moltzan (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M^{mes} Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasney, et M. Terry Hawrysh.

Date de la réunion : Le 9 octobre 2024

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.