



Recommandation en vue du remboursement
de l'ACMTS

Brexucabtagène autoleuvel (Tecartus)

Indication : Dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B récidivante ou réfractaire chez l'adulte.

Promoteur : Gilead Sciences Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Tecartus?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tecartus dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B réfractaire ou récidivante chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Tecartus ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de LAL à précurseurs B n'ayant jamais obtenu de rémission lors de traitements antérieurs, ou dont la maladie est revenue dans l'année suivant la première rémission, est revenue ou n'a pas répondu après deux traitements ou plus, ou est revenue ou n'a pas répondu après une allogreffe de cellules souches.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Tecartus ne doit être remboursé que chez les patients qui n'ont jamais reçu de thérapie cellulaire CAR-T, sont en assez bonne santé et n'ont pas d'atteinte au système nerveux central (SNC). De plus, son coût doit être réduit. Tecartus doit être prescrit et administré par des cliniciens possédant une expertise de la leucémie et des thérapies cellulaires ou des greffes de cellules souches, dans un hôpital doté des ressources nécessaires pour effectuer l'administration et prendre en charge les effets secondaires.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que, chez les patients atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante, le traitement par Tecartus pourrait être associé à des améliorations significatives dans les taux de rémission comparativement aux taux observés dans des études antérieures sur d'autres traitements. Il pourrait également retarder le moment d'une récurrence ou du décès.
- Tecartus pourrait être une option de traitement efficace chez les patients qui souhaitent de nouveaux traitements s'accompagnant de forts taux de rémission complète. Le traitement pourrait aussi prolonger la survie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Tecartus ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.



Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Tecartus devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 17 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B?

La LAL à précurseurs B est une forme de leucémie rare agressive de l'adulte dans laquelle on trouve un trop grand nombre de lymphoblastes B (globules blancs immatures) dans la moelle osseuse et dans le sang. On estime que 1 148 personnes vivant au Canada sont atteintes de LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante.

Besoins non comblés en contexte de leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B

Les patients atteints de LAL à précurseurs B ont un mauvais pronostic et disposent de peu d'options de traitement. En outre, les patients ne répondent pas tous aux traitements actuellement offerts. Il est besoin de nouveaux traitements pouvant prolonger la survie, offrir une guérison et améliorer la qualité de vie.

Combien coûte Tecartus?

Le traitement par Tecartus devrait coûter environ 533 500 \$ par perfusion.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du brexucabtagène autoleucl dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) réfractaire ou récidivante chez l'adulte, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Un essai ouvert de phase I/II à un seul groupe toujours en cours (ZUMA-3) montre que le traitement par le brexucabtagène autoleucl entraîne un bénéfice clinique ajouté chez les patients adultes atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante. Les critères d'évaluation examinés durant la phase II de l'essai montrent qu'un traitement unique par le brexucabtagène autoleucl pourrait être associé à des effets bénéfiques sur le plan du taux de réponse, de la survie globale (SG) et de la survie sans rechute (SSR). Le taux global de rémission complète d'après une évaluation centrale est de 70,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 57 % à 82 %), un taux supérieur que le taux du groupe témoin historique prédéfini de 40 %. Au suivi de 21 mois, la SG médiane est de 25,4 mois (IC à 95 % de 16,2 à impossible à estimer), et la SSR médiane selon une évaluation centrale est de 11,6 mois (IC à 95 % de 2,7 à 20,5). Dans l'ensemble, les cliniciens experts jugent que les résultats sur le plan de la SG, de la SSR et du taux global de rémission complète sont d'importance clinique par lorsqu'on les compare aux résultats attendus chez les patients adultes atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante.

Les patients soulèvent le besoin de traitements plus efficaces qui prolongent la survie, améliorent la qualité de vie et entraînent moins d'effets secondaires. Ils mentionnent également la nécessité d'améliorer l'accès à la thérapie cellulaire CAR-T. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le brexucabtagène autoleucl pourrait répondre à certains des besoins soulevés par les patients, comme il prolonge la survie et entraîne un fort taux de rémission complète.

Le Comité se penche sur des analyses réalisées par l'ACMTS évaluant le rapport cout/efficacité du brexucabtagène autoleucl comparativement à l'inotuzumab ± inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), au blinatumomab ± ITK et à la chimiothérapie de sauvetage. Étant donné l'incertitude associée aux effets thérapeutiques comparatifs et les limites de l'approche de modélisation, l'ACMTS n'a pas pu proposer une estimation de scénario de référence robuste pour le rapport cout/efficacité du brexucabtagène autoleucl. Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le brexucabtagène autoleucl et aux prix accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel du brexucabtagène autoleucl se trouve entre 164 545 \$ et 679 053 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée, selon l'ampleur possible du bénéfice extrapolé sur le plan de la SG. Toutes les réanalyses concluent qu'une réduction de prix est nécessaire pour que le rapport cout/efficacité différentiel passe sous le seuil des 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration		
1. Le brexucabtagène autoleucel est remboursé chez les patients adultes (18 ans et plus) atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante, soit correspondant à un des cas de figure suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. maladie réfractaire primaire; 1.2. première récidive après une première rémission de ≤ 12 mois; 1.3. maladie réfractaire ou récidivante après deux traitements à action générale ou plus; 1.4. maladie réfractaire ou récidivante après une allogreffe de cellules souches. 	L'étude ZUMA-3 porte sur des patients atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante, correspondant à un des cas de figure suivants : maladie réfractaire primaire; première rechute après une première rémission de ≤ 12 mois, maladie réfractaire ou récidivante après deux traitements à action générale ou plus, maladie réfractaire ou récidivante après une allogreffe de cellules souches, pourvu que 100 jours se soient écoulés depuis la greffe et que le patient n'ait pas reçu d'immunosuppresseurs depuis au moins 4 semaines.	—
2. Les patients atteints de LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie peuvent recevoir le brexucabtagène autoleucel s'ils sont intolérants aux ITK ou s'ils ont une maladie réfractaire ou récidivante malgré un traitement par au moins deux ITK différents.	Les patients atteints de LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie étaient acceptés dans l'essai ZUMA-3 s'ils étaient intolérants aux ITK ou s'ils avaient une maladie réfractaire ou récidivante après un traitement par au moins deux ITK différents.	—
3. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	L'essai ZUMA-3 porte sur des patients ayant un l'indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	—
4. Le brexucabtagène autoleucel n'est pas amorcé chez les patients ayant une atteinte non maîtrisée au SNC.	L'essai ZUMA-3 exclut les patients ayant une atteinte SNC-3 (détection de blastes dans le LCR, ≥ 5 globules blancs par mm^3 , avec ou sans changements neurologiques) ou SNC-2 (détection de blastes dans le LCR, < 5 globules blancs par mm^3 avec changements neurologiques). Les patients ayant une atteinte SNC-1 (aucune leucémie détectable dans le LCR) ou une atteinte SNC-2 mais sans signes cliniques de changements neurologiques sont inclus dans l'essai ZUMA-3.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Renouvellement		
5. Le traitement par le brexucabtagène autoleucl ne s'administre qu'une fois. Le médicament n'est pas remboursé chez les patients qui ont déjà reçu une thérapie CAR-T.	Conformément à la monographie autorisée par Santé Canada, le brexucabtagène autoleucl est un traitement ponctuel offert en une seule dose. On ne dispose pas de données probantes selon lesquelles le brexucabtagène autoleucl procure un bénéfice chez les patients ayant déjà reçu une thérapie CAR-T. Dans l'essai ZUMA-3, les patients recevant un nouveau traitement sont rares (n = 2), et ils ne répondent pas à la deuxième dose.	—
Prescription		
6. Le brexucabtagène autoleucl est prescrit par des cliniciens possédant une expertise de la prise en charge de la leucémie et des thérapies cellulaires ou par cellules souches. Le brexucabtagène autoleucl est administré dans des centres spécialisés dotés des infrastructures, des ressources et de l'expertise nécessaire à l'administration de thérapies CAR-T.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	Le CEEP reconnaît qu'il faudra se pencher sur l'obstacle que constitue la disponibilité de centres spécialisés dotés des infrastructures et des ressources nécessaires à l'administration de thérapies CAR-T au Canada.
Prix		
7. Une réduction du prix.	L'ACMTS effectue des analyses de réduction de prix à l'aide du modèle du promoteur en s'appuyant sur un ensemble d'hypothèses différent quant à survie globale. Ces analyses, qui utilisent différentes estimations de la survie, concluent qu'une réduction du prix de 71 % à 88 % est nécessaire pour que le brexucabtagène autoleucl ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Étant donné qu'il demeure une incertitude dans ces résultats, il se peut qu'une réduction de prix plus importante soit nécessaire.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CAR-T = cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; LAL = leucémie aigüe lymphoblastique; LCR = liquide céphalorachidien; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- En raison de l'incertitude des données cliniques tenant à la méthodologie à groupe unique de l'essai ZUMA-3, le CEEP délibère sur le brexucabtagène autoleucl en tenant compte du critère relatif au besoin important non comblé décrit à la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement à l'ACMTS](#) (en anglais seulement). Étant donné la rareté et la gravité de la LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante chez l'adulte, le Comité conclut que, bien que les

données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité soient issues d'un essai non comparatif de phase II, le brexucabtagène autoleucl a le potentiel de réduire la morbidité et la mortalité associées à la maladie.

- Le CEEP aborde l'évolution naturelle de la maladie et le pronostic sombre associé à la LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante chez l'adulte. Il reconnaît qu'il faut des traitements efficaces pour cette population de patients, qui dispose d'options de traitement limitées. Les critères d'évaluation de l'efficacité (p. ex. survie, taux de réponse) utilisés dans l'essai ZUMA-3 sont importants pour les patients et pertinents aux yeux des cliniciens. Il persiste des incertitudes quant à l'ampleur du bénéfice clinique associé au traitement par le brexucabtagène autoleucl en raison du devis non comparatif de l'essai ZUMA-3 et du fait que les analyses portent principalement sur une population en intention de traiter modifiée (soit les patients ayant reçu le brexucabtagène autoleucl). En effet, si la population totale de l'essai ZUMA-3 représente généralement bien les patients atteints de LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante au Canada, la population en intention de traiter modifiée représente une population sélectionnée, ce qui pourrait limiter la généralisabilité des résultats.
- Les patients et les cliniciens font savoir que la qualité de vie liée à la santé (QVLS) est un critère d'évaluation important lorsqu'il est question du traitement de la LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante. Bien que les patients aient besoin de nouveaux traitements pouvant améliorer leur qualité de vie, on ne sait pas si le brexucabtagène autoleucl vient répondre à ce besoin. Dans l'essai ZUMA-3, on évalue la QVLS au moyen de l'outil EuroQoL à cinq dimensions et à cinq niveaux (EQ-5D-5L). Les résultats ne peuvent toutefois pas être interprétés en raison de la quantité de données manquantes. Ainsi, le CEEP est incertain des effets du brexucabtagène autoleucl sur la QVLS.
- Le CEEP se penche sur des données probantes issues d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) soumise par le promoteur et d'une étude de cohorte rétrospective appariée (SCHOLAR-3). Il constate que ces deux études présentent d'importantes limites méthodologiques. Les résultats de la CIAA laissent entendre que la SG et la survie sans évènement (SSE) pourraient être prolongées par le brexucabtagène autoleucl comparativement au blinatumomab, à l'inotuzumab ou à la chimiothérapie. Cependant, on ne peut tirer de conclusions définitives sur l'effet du brexucabtagène autoleucl sur le plan de la survie à partir de la CIAA en raison de ses limites méthodologiques (p. ex. hétérogénéité, impossibilité de tenir compte de tous les facteurs pronostiques et les modificateurs de l'effet, petite taille de l'échantillon, petit corpus de données probantes), qui entraînent un important risque de biais dans les résultats. De même, les données issues de l'étude SCHOLAR-3 laissent croire que le taux de réponse (p. ex. rémission complète) est supérieur chez les patients traités par le brexucabtagène autoleucl dans l'essai ZUMA-3 que chez les patients observés dans des essais historiques recevant les soins usuels. Cependant, l'interprétation des résultats comparatifs de l'étude SCHOLAR-3 est limitée par le risque de biais de sélection et par les éventuels facteurs de confusion non pris en compte malgré l'approche d'appariement par score de propension utilisée dans l'analyse. Ainsi, l'inférence statistique des résultats de l'étude SCHOLAR-3 est de faible fiabilité et validité. Étant donné les limites associées à la CIAA et à l'étude SCHOLAR-3,

le CEEP ne peut tirer de conclusions sur l'efficacité comparative du brexucabtagène autoleucel par rapport à d'autres traitements contre la LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante.

- Les données sur la SG associée au brexucabtagène autoleucel sont incomplètes, et il n'y a actuellement pas assez de données probantes étayant le caractère curatif du brexucabtagène autoleucel. L'incertitude touchant l'efficacité à long terme se constate dans l'analyse économique : le promoteur utilise une comparaison indirecte sans comparateur commun ne pouvant donc pas tenir compte des différents taux d'autogreffe de cellules souches ou d'autres éventuels facteurs de confusion. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur le caractère curatif du brexucabtagène autoleucel, et il est difficile d'interpréter les données sur l'efficacité à long terme du brexucabtagène autoleucel étant donné l'effet confusionnel des allogreffes de cellules souches.
- Les effets néfastes associés aux perfusions de brexucabtagène autoleucel concordent avec le mécanisme d'action, et aucun problème d'innocuité inattendu n'est observé. Les bienfaits observés doivent être évalués à la lumière des effets néfastes, notamment le syndrome de libération des cytokines et les événements indésirables (EI) neurologiques. Même si les patients veulent de nouveaux traitements aux effets secondaires réduits, on ignore si le brexucabtagène autoleucel répond à ce souhait. La CIAA et l'étude SCHOLAR-3 n'évaluent pas les effets néfastes; ainsi, on ne connaît pas l'innocuité du brexucabtagène autoleucel comparativement à celle d'autres traitements contre la LAL à précurseurs B réfractaire ou récidivante.
- Il demeure des incertitudes quant à la mise en œuvre des thérapies CAR-T et aux systèmes nécessaires pour optimiser l'accès rapide et la capacité d'administration du brexucabtagène autoleucel dans le monde réel. Les patients soulèvent également le besoin d'améliorer l'accès aux thérapies CAR-T. Le brexucabtagène autoleucel doit être administré dans des centres de traitement spécialisés dotés des infrastructures et des ressources nécessaires à son administration et au traitement des éventuels EI. Cependant, on compte au Canada un nombre limité de centres ayant l'expertise et les ressources nécessaires pour offrir des thérapies CAR-T, et il est peu probable qu'on trouve des centres qualifiés dans toutes les provinces et tous les territoires. Par conséquent, il se pourrait que des patients doivent se déplacer hors de leur province ou territoire de résidence, voire hors du pays, pour recevoir le brexucabtagène autoleucel et les soins connexes, ce qui pourrait s'avérer impossible pour certains patients.
- Le CEEP se penche sur les questions d'éthique et d'équité que soulève le traitement par le brexucabtagène autoleucel, notamment les disparités dans l'incidence de la LAL, son traitement et les résultats cliniques associés, les répercussions physiques et psychosociales du traitement ainsi que les difficultés d'accès, en particulier pour les populations racisées. On soulève également des défis éthiques touchant l'accès au brexucabtagène autoleucel, et le fait que, à l'instar des autres thérapies CAR-T au Canada, ce traitement exigera d'importantes ressources, ce qui pourrait donner lieu à des difficultés d'accès selon les régions géographiques ainsi qu'à un fardeau supplémentaire pour les patients devant se déplacer et s'absenter du travail et leurs aidants. Ces défis pourraient être amplifiés chez les populations racisées ou chez les populations de statut socioéconomique faible. Étant donné ces défis ainsi que d'autres obstacles éventuels, il faudrait élaborer des critères normalisés, équitables et transparents pour l'admissibilité aux thérapies CAR-T au pays.



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

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 8 février 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.