INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

JANVIER 2019

AVIS

Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

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

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

Québec

Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire

Rédigé par
Nina N. Mombo
Richard Bisaillon
Sara Beha
Marie-Ève Brouard
Sylvie Arbour
Mélanie Béland

Coordination scientifique
Yannick Auclair
Jim Boulanger

Sous la direction de
Michèle de Guise

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux
Nina N. Mombo, Ph. D.
Richard Bisaillon, Ph. D.
Sara Beha, M. Sc.
Marie-Ève Brouard, B.A., M.A
Sylvie Arbour, Ph. D.
Mélanie Béland, Ph. D.

Collaborateurs internes
Marie-Claude Aubin, Ph. D.
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.
Paula Louise Bush, Ph. D.
Olivier Demers-Payette, Ph. D.
Isabelle Ganache, Ph. D.
Mireille Goetghebeur, Ph. D.
Emmanuelle Jost, M.Sc.
Anne-Marie Lemieux, M. Sc.
Geneviève Martin, Ph. D.
Julie Nieminen, Ph. D.
Geneviève Plamondon, M. Sc.

Adjointe à la direction
Mariève Simoncelli, B. Pharm, M. Sc.

Coordonnateurs scientifiques
Yannick Auclair, Ph. D.
Jim Boulanger, Ph. D.

Directrice
Michèle de Guise, M. D., FRCPC, M.M.

Repérage d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Gestion de l'information
José Pérez, M. Sc.
Mike Benigeri, Ph. D.
Frédérique Baril, M. Sc.

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-83152-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Rapport rédigé par Nina N. Mombo, Richard Bisaillon, Sara Beha, Marie-Ève Brouard, Sylvie Arbour et Mélanie Béland. Québec, Qc : INESSS; 67 p.

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

Processus de participation

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

Comité consultatif

Dr Félix Couture, hémato-oncologue, CHU de Québec – Université Laval

Dre Isabelle Fleury, hémato-oncologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Dre Nathalie Johnson, hémato-oncologue, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Philippe Jouvet, intensiviste, CHU Sainte-Justine

Dr Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

Mme Marie-Pascale Guay, pharmacienne, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Bruno Michon, hémato-oncologue, pédiatre, CHU de Québec – Université Laval

Panel d'associations de patients

M. Marco Décelles, directeur général, Fondation québécoise du cancer

M. Donald Després, président du comité patients, survivants et proches aidants, Coalition priorité cancer au Québec

Mme Elizabeth Lye, conseillère scientifique, Lymphome Canada

Mme Lucie Payette, comité patients, survivants et proches aidants, Coalition priorité cancer au Québec

Mme Nadine Prévost, chef principale, engagement communautaire, Société de leucémie et lymphome du Canada

Mme Carol Beaudry, directrice provinciale, services aux familles, recherche et partenariats, Leucan

Panel de citoyens

Mme Françoise Alarie

M. Louis-Philippe Corbeil Girard

M. Pierre-Luc Désilets

M. Serge Desrochers

M. Claude Fortin

Mme Marie-Claire Goulet

Mme Marie-Elyse Lafaille-Magnan

M. Guy Poulin

Mme Linda Xiang Wang

Comité délibératif de l'INESSS

Les membres des comités permanents mentionnés ci-dessous participent aux travaux de ce comité délibératif dont le mandat est de discuter et de statuer sur les recommandations.

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

Présidence

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

Vice-présidence

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

Membres

M^me^ Danielle Boucher, infirmière praticienne spécialisée en néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

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

D^r^ Luigi Lepanto, radiologue, directeur des services professionnels, Direction des affaires médicales et universitaires, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, professeur titulaire de clinique, Faculté de médecine, École de santé publique, Université de Montréal (absent à la délibération)

M^me^ Aude Motulsky, pharmacienne, professeure adjointe, École de santé publique de l'Université de Montréal (ESPUM), chercheuse, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal CR (CHUM)

M. Thomas Poder, professeur associé, Département d'économique et Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Sherbrooke, cadre intermédiaire, Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et services sociaux, chercheur régulier, CRCHUS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r^ Jean-Claude Tardif, interniste et cardiologue, directeur, CR-ICM, professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal

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

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

Membres citoyens

M. Guy Poulin

M^me^ Linda Xiang Wang

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

Présidence

Dr Stéphane P. Ahern, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidence

M. Luc Poirier, B. Pharm., M. Sc., pharmacien en établissement de santé, CHU de Québec – Université Laval

Membres

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

Dr Vincent Gaudreau, M.D., FRCPC, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

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

Présidence

Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, CHU de Québec – Université Laval

Vice-présidence

Dr Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, CISSS des Laurentides

Membre

Mme Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

Autres contributions

L'INESSS tient aussi à remercier les représentants des centres suivants, qui ont contribué à l'élaboration de cet avis en fournissant soutien, information et conseils clés :

Dr Lambert Busque, hématologue, Service d'hémato-oncologie - transplantation de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal
Département de pharmacie du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal
Centre de commercialisation de l'immunothérapie (C3i)

Mme Chantal Baron, chef clinico-adminitratif, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Dr Luigina Mollica, hématologue, Service d'hémato-oncologie - transplantation de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

M. Daniel Tougas, directeur adjoint aux opérations financières, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Dr Henrique Bittencourt, hémato-oncologue, CHU Sainte-Justine

Mme Johanne Richer, infirmière coordonnatrice à l'unité de greffe, CHU Sainte-Justine

M^me^ Sonia Dugas, directrice, Direction des ressources financières, des partenariats
et du développement économique, CHU Sainte-Justine

M^me^ Nicole Caron, directrice adjointe, Direction des ressources financières, des partenariats et du développement économique, CHU Sainte-Justine

L'INESSS tient également à remercier l'association de patients Lymphome Canada qui a contribué à la synthèse de la perspective des patients en partageant avec l'équipe de projet l'analyse des données qui ont été collectées avec son sondage.

Déclaration de conflits d'intérêts et de rôles

Les auteurs de l'avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité consultatif ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité. Les membres du comité délibératif ont été désignés de manière à éviter qu'ils soient en conflit direct avec la thérapie évaluée. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité délibératif ont été évalués et jugés indirects par rapport à l'objet de l'évaluation; ainsi, cela n'a pas empêché leur participation. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité. Une large majorité des personnes qui ont participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet de l'évaluation.

Comité consultatif (en ordre alphabétique)

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

- travaille en recherche clinique comme chercheuse principale au CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal dans des essais cliniques sur le lymphome, qui impliquent l'emploi de la technologie des lymphocytes CART. Les protocoles de recherche proviennent de plusieurs compagnies différentes et compétitrices. Le premier protocole qui a appliqué cette technologie dans son centre était celui de Novartis. La D^re^ Fleury est maintenant engagée également dans d'autres essais cliniques utilisant les CART de compagnies compétitrices. Le CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal possède un centre de thérapie cellulaire qui permet la création des lymphocytes CART (peu importe l'entreprise).
- a agi à titre de membre d'un comité-conseil de Novartis et de compagnies compétitrices sur les lymphocytes CART.
- est coauteure des publications associées à l'étude JULIET et sur les lymphocytes CART publiées par Novartis. Elle a présenté au Congrès annuel des hémato-oncologues québécois, en juin 2018, une revue des lymphocytes CART des différentes compagnies compétitrices.

- a reçu une somme qui varie entre 5 000 $ et 10 000 $, de façon ponctuelle, pour sa participation aux travaux du comité-conseil – sommes reçues entre 2017 et 2018.

Comité délibératif (en ordre alphabétique)

Dr Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal :
chef du Département de médecine spécialisée (n'assume plus cette fonction depuis la mi-octobre 2018) du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et médecin intensiviste dans un centre québécois certifié qui a fait des essais cliniques sur les cellules CAR-T.

Dr Ghislain Cournoyer, hémato-oncologue médical, CISSS des Laurentides : existence d'intérêts associés à compagnie concernée, Novartis.

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

Existence d'intérêts associés à d'autres compagnies pharmaceutiques actives dans la recherche et le développement de thérapies de type CAR-T :

Pfizer : conférencier en 2017 sur les formules sanguines complètes (FSC) anormales, en 2017 sur le cancer du sein, comité consultatif 2018 sur Fragmin et en 2018 avec Thrombose Canada. Amgen : comités consultatifs (2) sur Carfilzomib et myélome.

Somme variant entre 1 000 $ et 1 500 $ par événement, sauf préceptorat où les dépenses d'avion et d'hôtel étaient couvertes pour deux nuits (sans honoraires supplémentaires).

Dr Philippe Jouvet, intensiviste pédiatre, CHU Sainte-Justine, professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal : médecin intensiviste dans un centre québécois certifié qui a fait des essais cliniques sur les CAR-T cell.

M. Daniel La Roche, directeur de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques, CHU de Québec – Université Laval; employé par un établissement public du réseau sociosanitaire qui pourrait, le cas échéant, utiliser cette technologie : CHU de Québec – Université Laval.

Panel d'associations de patients

Aucun conflit d'intérêts déclaré.

Panel de citoyens

Aucun conflit d'intérêts déclaré.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY VII
SIGLES ET ACRONYMES XIII
GLOSSAIRE XV
1 MÉTHODES 3
1.1 Questions d'évaluation 3
1.2 Démarche d'évaluation 3
1.3 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts 4
2 LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B : CONTEXTE 5
2.1 Portrait du LDGCB 5
2.2 Stratégie thérapeutique pour le LDGCB 6
2.3 Besoins cliniques non comblés 8
2.4 Perspective des patients 8
3 THÉRAPIE CELLULAIRE CAR-T ANTI-CD19 : TISAGENLECLEUCEL 9
3.1 Mécanisme d'action 9
3.2 Processus de fabrication 10
3.3 Développement clinique 11
3.4 Indications thérapeutiques du tisagenlecleucel et décision de remboursement 13
3.5 Contexte québécois 15
3.6 Perspective citoyenne 15
4 EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE DU TISAGENLECLEUCEL 16
4.1 Résultats de la recherche documentaire 16
4.2 Efficacité clinique du tisagenlecleucel 17
4.3 Innocuité du tisagenlecleucel 24
4.4 Impact sur la qualité de vie 27
4.5 Perspective des patients 28
4.6 Valeur thérapeutique du tisagenlecleucel 29
5 COÛT DE LA THÉRAPIE ET EFFICIENCE 35
5.1 Coûts de l'intervention 35
5.2 Efficience du tisagenlecleucel 37
6 IMPACTS SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ET LA SOCIÉTÉ 43
6.1 Population cible 43
6.2 Analyse d'impact budgétaire 43

6.3 Impact financier pour le patient et les proches aidants 47
6.4 Enjeux organisationnels 48
6.5 Enjeux réglementaires 50
6.6 Enjeux sociaux et éthiques 50
6.7 Perspective citoyenne 52
7 DISCUSSION 54
7.1 Valeur thérapeutique du tisagenlecleucel 54
7.2 Efficience du tisagenlecleucel 54
7.3 Impact sur l'organisation du système de santé et la société 55
7.4 Stratégies de mitigation des risques 56
RÉFÉRENCES 62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Information relative à la demande d'évaluation du fabricant 2
Tableau 2 Indications thérapeutiques du tisagenlecleucel....14
Tableau 3 Caractéristiques des études incluses....16
Tableau 4 Flux des patients....17
Tableau 5 Principales caractéristiques des patients des études A2101J et JULIET 18
Tableau 6 Résultats portant sur l'efficacité clinique des études A2101J et JULIET 20
Tableau 7 Décès survenus à la suite de l'infusion du tisagenlecleucel 24
Tableau 8 Incidence des événements indésirables d'intérêt particulier possiblement associés au traitement avec le tisagenlecleucel, survenus dans les 8 semaines post-infusion....25
Tableau 9 Scores moyens de FACT-Lym et du SF-36 avant et après l'infusion du tisagenlecleucel chez les patients qui ont répondu au traitement 28
Tableau 10 Principales études qui ont évalué les résultats de patients atteints d'un LDGCB r/r à la suite de plus de deux thérapies systémiques 31
Tableau 11 Estimation des coûts associés au traitement des patients atteints de LDGCB r/r avec le tisagenlecleucel 36
Tableau 12 Coût moyen associé à l'usage du tisagenlecleucel pour un patient (année 1) 37
Tableau 13 Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tisagenlecleucel comparativement aux chimiothérapies de sauvetage, selon l'horizon temporel (INESSS) – scénario1....41
Tableau 14 Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tisagenlecleucel comparativement aux chimiothérapies de sauvetage, selon l'horizon temporel (INESSS) – scénario 2 41
Tableau 15 Résultats différentiels (tisagenlecleucel vs chimiothérapies de sauvetage) pour chacun des scénarios, horizon temporel de 20 ans (INESSS)....42
Tableau 16 Estimation de l'incidence du LDGCB au Québec....43
Tableau 17 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire retenues par l'INESSS44
Tableau 18 Impact budgétaire du tisagenlecleucel selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux 47

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Algorithme de traitement du LDGCB....6
Figure 2 Récepteur chimérique anti-CD19 (CAR-T) 9
Figure 3 Processus de fabrication du tisagenlecleucel 10
Figure 4 Déroulement des études A2101J et JULIET....12
Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients traités dans l'étude A2101J (N = 14)....21
Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients traités dans l'étude JULIET (N =111)....22
Figure 7 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients traités dans l'étude JULIET (N =111)....22
Figure 8 Taux de réponse global rapporté selon le sous-groupe d'analyse* 23
Figure 9 Trajectoire de soins des patients atteints de LDGCB r/r traités avec le tisagenlecleucel 35

RÉSUMÉ

Contexte

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est une forme de lymphome non hodgkinien (LNH) très agressive qui touche majoritairement les adultes. Il est constitué de plusieurs sous-types présentant des différences morphologiques, moléculaires et immunohistochimiques. La prise en considération de ces caractéristiques est importante pour le choix du traitement et pour prédire l'évolution de la maladie. La présence de facteurs de mauvais pronostic peut diminuer l'efficacité des thérapies administrées et conduire à l'échec du traitement ou à une rechute après une réponse initiale à la chimiothérapie. Le LDGCB peut aussi résulter de la transformation histologique d'un lymphome folliculaire (LF transformé) à la suite d'une rechute ou de la progression de la maladie.

Le traitement d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LDGCB r/r) consiste en l'administration d'une combinaison d'agents antinéoplasiques suivie d'une autogreffe de cellules souches, seul traitement curatif reconnu à l'heure actuelle. Cependant, l'autogreffe ne peut être proposée qu'à un sous-groupe de patients sélectionnés en fonction de leur âge et qui ne présentent pas de comorbidités. Le taux de survie globale à un an reste inférieur à 40 % chez les patients qui ont connu au moins deux récidives. Le manque d'options thérapeutiques efficaces pour traiter les patients atteints de LDGBC r/r ou qui ne sont pas admissibles à la greffe constitue un enjeu clinique qui ne peut être résolu avec les thérapies actuelles.

Le tisagenlecleucel (Kymriah^{MC}), récemment homologué par Santé Canada, est une immunothérapie génique basée sur l'expression d'un récepteur chimérique anti-CD19 à la surface des cellules T (CAR-T). Il est utilisé pour traiter des cancers hématologiques, dont le LDGCB r/r. Les cellules T du patient sont collectées par leucaphérèse, génétiquement modifiées, mises en culture puis réintroduites chez ce patient. Les cellules CAR-T reconnaissent l'antigène CD19 présent à la surface des lymphocytes B. Une réponse immunitaire est induite à la suite de l'activation des cellules CAR-T, ce qui provoque la mort des cellules positives pour CD19, y compris les cellules B malignes.

Mandat

Pour les premières demandes formelles d'évaluation de thérapies cellulaires adressées à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), telles que celles de type CAR-T, il a été convenu avec le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) qu'une modalité de concertation avec les différentes équipes ministérielles concernées sera mise en œuvre afin de statuer à la fois sur l'opportunité de l'évaluation et sur la pertinence d'élargir le cadre de cette évaluation, notamment en portant une attention particulière aux enjeux organisationnels liés à l'implantation. Cette démarche se rapprochant davantage d'une évaluation classique des technologies et des modes d'intervention en santé, l'INESSS a confié à la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies (DSSET) le soin de procéder à l'évaluation de cette thérapie par l'entremise d'un processus adapté respectant les mêmes niveaux de qualité et de rigueur caractéristiques des travaux de l'INESSS, et favorisant l'amalgame des différents types de savoirs et de perspectives, y inclus ceux des cliniciens, des patients et des citoyens.

Méthodes

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience du tisagenlecleucel. Une collecte de données portant sur la perspective des patients et des citoyens a été effectuée par l'entremise de deux panels consultatifs. De plus, les données issues de sondages réalisés par Lymphome Canada ont été examinées. Les aspects éthiques ont été discutés au moyen d'une revue narrative. Une analyse coût-utilité et une analyse d'impact budgétaire sont également présentées ainsi que des données contextuelles issues de la consultation de professionnels du milieu.

Résultats

Efficacité

La réponse tumorale au traitement mesurée par le taux de réponse globale (JULIET : 52 %; A2101J : 50 %, selon une analyse *per protocol*) est jugée importante chez les patients qui présentent un stade avancé de la maladie. Le taux de réponse apparaît plus faible avec une analyse en intention de traiter (JULIET : 34 %; A2101J : donnée non rapportée). Néanmoins, la réponse est survenue rapidement (dès les trois premiers mois suivant l'administration du traitement) et elle a été durable (médiane non atteinte, suivi médian de 13,9 mois pour JULIET et de 28,6 mois pour A2101J). Les résultats de l'étude A2101J ont montré que la réponse au traitement peut se maintenir dans le temps (médiane : 22,2 mois) en l'absence de traitement ultérieur. Les données sur la survie globale demeurent toutefois immatures, avec des taux estimés de 62 % à 6 mois et de 49 % à 1 an dans l'étude JULIET, et l'ampleur de la réponse au traitement reste difficile à évaluer en raison de l'absence de comparaison directe. Au cours de l'étude JULIET, près de la moitié des patients qui ont reçu le tisagenlecleucel sont décédés, la majorité à la suite de la progression de la maladie. Il est à noter que 30 % des patients enrôlés dans l'étude JULIET n'ont pu recevoir le traitement, principalement en raison de la progression de leur maladie, de décès dus au LDGCB ou d'échecs de fabrication.

Les données portant sur le tisagenlecleucel proviennent d'études non comparatives de faible niveau de preuve. Les experts estiment toutefois que leur devis est acceptable étant donné l'absence de traitement de troisième intention standard et efficace.

Innocuité

Au cours de l'étude JULIET, tous les patients qui ont été traités avec le tisagenlecleucel ont vécu des événements indésirables. Le syndrome de relargage des cytokines est un événement indésirable potentiellement grave, fréquemment associé à la thérapie CAR-T. La proportion de patients qui ont expérimenté ce syndrome (environ 20 % de grade 3 et plus) a été similaire dans les études JULIET et A2101J. La forme sévère de ce syndrome nécessite l'admission du patient aux soins intensifs et l'administration du tocilizumab qui n'est pas encore homologué par Santé Canada pour cette indication. Les patients (11,7 %) qui ont présenté des événements neurologiques sévères (grade 3 et plus) ont également fait l'objet d'une surveillance étroite aux soins intensifs. Une autre complication possible est l'aplasie des cellules B prolongée, qui peut mener à des infections et impose la prise en charge des symptômes par des injections mensuelles d'immunoglobulines. Aucun décès lié à la thérapie avec le tisagenlecleucel n'a été rapporté lors des études.

Qualité de vie

Les données de l'étude JULIET indiquent qu'une amélioration de la qualité de vie est obtenue trois mois après l'administration du tisagenlecleucel. La portée de ces résultats est cependant limitée par le faible nombre de patients interrogés et la courte durée du suivi.

Valeur thérapeutique

La comparaison indirecte naïve des études JULIET et A2101J avec les deux études de prolongation de l'essai CORAL et l'étude SCHOLAR-1 semble montrer des taux de réponse globale plus importants et une réponse plus durable avec le tisagenlecleucel qu'avec les chimiothérapies de troisième intention. Toutefois, cette comparaison comporte plusieurs limites, ce qui restreint la portée des conclusions. Le rapport entre les avantages et les risques associés au tisagenlecleucel semble néanmoins favorable à court terme; il devra être réévalué à la lumière de nouvelles données plus robustes.

Données économiques

Étant donné l'absence de données cliniques comparatives avec les chimiothérapies de sauvetage, les résultats de l'analyse pharmacoéconomique sont hautement incertains. Néanmoins, le modèle pharmacoéconomique, qui est jugé acceptable par l'INESSS, a été utilisé pour produire des scénarios exploratoires, y inclus des analyses probabilistes. Ainsi, si la promesse de valeur à long terme de la thérapie est avérée, le ratio coût-utilité différentiel s'élèverait à près de 180 000 $/QALY gagné. Lorsque l'ensemble des sources d'incertitude déterminées par l'INESSS sont prises en considération, les résultats de l'analyse probabiliste montrent qu'il existe une probabilité de 7 % que le ratio soit inférieur à 200 000 $/QALY gagné. À titre informatif, cette même probabilité atteint 92 % pour un ratio inférieur à 300 000 $/QALY gagné. Si toutefois la promesse de valeur n'est pas avérée, le ratio coût-utilité différentiel pourrait s'élever à plus de 3 M$/QALY gagné.

Le tisagenlecleucel est une technologie coûteuse qui cible une population estimée à plus d'une soixantaine de personnes annuellement. Les coûts additionnels totaux pour le système public de santé et de services sociaux seraient de [redacted] pour les trois premières années suivant l'inscription du tisagenlecleucel. Lorsque l'ensemble des sources d'incertitude déterminées par l'INESSS sont prises en considération, les résultats de l'analyse probabiliste montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que les coûts oscillent entre 76 M$ et 101 M$.

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

Les patients qui ont reçu un traitement de type CAR-T ont rapporté avoir choisi cette option, car ils avaient épuisé toutes les autres possibilités de traitement disponibles. Certains patients consultés ont indiqué que le fait d'être en rémission surpassait les effets indésirables vécus. Les représentants d'associations de patients consultés ont par ailleurs rappelé que, compte tenu du contexte de dernier recours, les incertitudes associées à l'efficacité et à l'innocuité à long terme ne devraient pas faire l'objet de grandes préoccupations. Pour leur part, les patients consultés qui n'ont pas expérimenté le traitement de même que leurs proches ont indiqué qu'ils seraient prêts à l'essayer et à en tolérer les effets indésirables potentiels, et ce, même si les avantages étaient de courte durée et que la maladie récidivait ou devenait réfractaire.

Les citoyens consultés se sont dits préoccupés par de nombreux éléments relatifs à la thérapie, notamment en raison des données limitées sur le traitement, et ce, en dépit du caractère prometteur des résultats. Ils ont ajouté être également préoccupés par le procédé externe de fabrication (transport transfrontalier des cellules, perte de contrôle sur

le procédé, propriété des cellules). Par ailleurs, les citoyens se sont exprimés par rapport à l'impact potentiel de la thérapie sur le système de santé et la société, que ce soit sur le plan de l'engorgement potentiel des hôpitaux, des conséquences économiques ou de l'accessibilité du traitement. Certains ont même soulevé l'enjeu des dépenses publiques liées au CAR-T, qui pourraient servir à financer les études cliniques du fabricant pour un traitement au stade expérimental. Les citoyens ont en revanche souligné l'importance de conserver l'expertise et la compétitivité des centres québécois en matière de thérapie cellulaire.

Considérations éthiques

Différents enjeux éthiques et sociaux liés au contexte du tisagenlecleucel ont été identifiés, y inclus la situation actuelle de monopole du fabricant, la survenue potentielle d'effets indésirables graves à long terme et les contraintes liées à l'accès au traitement pour le patient. Considérant le contexte de dernier recours et la grande vulnérabilité des patients et de leurs proches, il conviendrait de porter une attention particulière à la prise de décision volontaire et éclairée.

Délibération

Les membres du comité délibératif ont reconnu, avec une position faiblement majoritaire[1], le caractère prometteur du tisagenlecleucel (Kymriah[MC]) pour le traitement de patients adultes atteints d'un LDGCB r/r jugés en impasse thérapeutique. Les membres ont estimé que les données probantes soumises et disponibles étaient trop immatures pour leur permettre de reconnaître en toute confiance la valeur thérapeutique de ce traitement. Ils ont cependant reconnu la gravité de la condition et l'importance du besoin non comblé.

Les membres du comité délibératif sont d'avis que cette thérapie devrait être disponible pour les patients atteints d'un LDGCB r/r, mais uniquement en présence de modalités de remboursement qui tiendraient compte de l'incertitude élevée du contexte.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres du comité qui se sont prononcés en faveur du tisagenlecleucel ont souligné que les résultats issus des premières études sont prometteurs, avec des taux de réponse globale d'environ 50 %, et ce, malgré l'échec de plusieurs traitements antérieurs. Même si un plus long suivi est nécessaire, les données suggèrent de plus que cette rémission serait maintenue pendant plusieurs mois chez certains patients. Les membres ont toutefois observé qu'à ce jour, il est impossible d'estimer l'ampleur de l'effet réel et la durée de la rémission, ni d'identifier les patients qui répondront au traitement. En revanche, certains ont rappelé que cette réalité est courante dans le domaine de la cancérologie.
- Compte tenu de l'immaturité des données, une incertitude importante concernant l'innocuité à long terme a été rappelée par les membres du comité. Ils ont malgré tout jugé acceptable le profil d'innocuité, l'absence d'options thérapeutiques militant en faveur d'une propension plus grande à l'acceptation du risque de la part des patients.

1. 10 membres pour et 7 membres contre.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres du comité qui se sont prononcés en défaveur du tisagenlecleucel n'ont pas reconnu le caractère prometteur de la thérapie compte tenu du faible niveau de preuve. Ils ont été d'avis que les données d'efficacité clinique reposent sur une preuve scientifique de faible qualité et que des données plus robustes sont requises. Certains membres ont de plus souligné que l'efficacité clinique du tisagenlecleucel est similaire à celle des traitements existants lorsque les données sont rapportées en intention de traiter.

Par ailleurs, les membres du comité ont exprimé de nombreuses préoccupations relativement à l'intégration de cette thérapie au panier de services, dont, notamment :

- Le fardeau de la démonstration de la valeur d'une thérapie coûteuse et empreinte d'incertitudes sur le plan de son efficacité, de son innocuité et de son efficience, ne devrait pas être porté par l'État.
- Le coût de la thérapie est jugé très élevé au regard des avantages cliniques projetés sur la base des données disponibles. Le ratio entre l'efficacité et les coûts est assorti d'une grande marge d'incertitude. De plus, l'impact budgétaire est important.
- La thérapie présente un niveau élevé de toxicité aiguë qui nécessite une expertise de pointe pour la maîtrise des complications. L'impact sur la gestion hospitalière, notamment sur l'utilisation des ressources humaines et matérielles à l'unité de soins intensifs, constitue une grande préoccupation, et ce, particulièrement dans l'optique d'une offre de service à l'échelle canadienne.
- Les enjeux d'iniquité d'accès subsistent pour les patients qui habitent à distance des centres de thérapie qui sont, pour le moment, concentrés à Montréal. Des compensations financières sont prévues à cet égard; cependant, elles sont probablement insuffisantes pour atténuer le fardeau financier des usagers.
- Plusieurs enjeux ont été identifiés dont ceux liés à la manutention des cellules, à la propriété du matériel biologique, au transport transfrontalier des cellules, aux processus d'assurance qualité et à la priorisation des commandes dans un contexte où un seul centre doit répondre aux besoins de l'ensemble de l'Amérique du Nord.
- Il est essentiel de divulguer toute l'information disponible sur les avantages cliniques, les incertitudes et les risques relatifs à cette modalité de traitement afin que les patients puissent véritablement faire un choix libre et éclairé.
- Le caractère disruptif de ce type de thérapie innovante, de même que l'importance de consolider l'expertise et la compétitivité du Québec dans un domaine où il fait office de chef de file à l'échelle canadienne et internationale sont des éléments importants à considérer.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

Recommandation

Malgré l'incertitude concernant la valeur thérapeutique, compte tenu du caractère très prometteur du tisagenlecleucel dans le traitement des personnes atteintes d'un LDGCB r/r, l'INESSS estime que son remboursement pourrait constituer une option juste et raisonnable dans la mesure où les orientations suivantes seront respectées :

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

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour le tisagenlecleucel (Kymriah[MC]) est la suivante :

- pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome 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 :
  - maladie positive pour le marqueur CD19;
  - statut de performance ECOG de 0 ou 1;
  - espérance de vie d'au moins 12 semaines;
  - ne pas avoir reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

Considérations liées à l'implantation

1. L'impact de l'introduction du tisagenlecleucel sur la gestion hospitalière, notamment à l'unité des soins intensifs, constitue une grande préoccupation. Toute offre de service devrait être méticuleusement planifiée afin de se doter des ressources nécessaires pour ne pas compromettre l'accès aux soins et services courants dans les centres hospitaliers concernés.

2. Une collecte de données en contexte réel de soins soutenue par le fabricant permettrait d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie en apportant 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.

SUMMARY

Tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma

Background

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a highly aggressive form of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) that mainly affects adults. It consists of several subtypes with morphological, molecular and immunohistochemical differences. It is important to take these characteristics into consideration when choosing the treatment and predicting the course of the disease. Having poor prognostic factors can diminish the effectiveness of the therapies administered and lead to treatment failure or a relapse after an initial response to chemotherapy. DLBCL can also result from the histological transformation of follicular lymphoma (transformed FL) following a relapse or a progression of the disesase.

The treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL) consists of the administration of a combination of antineoplastic agents, followed by an autologous stem cell transplantation, the only curative treatment recognized at the present time. However, autologous transplantation is an option only for a subgroup of age-selected patients with no comorbidities. The 1-year overall survival rate remains below 40% in patients who have experienced two or more relapses. The lack of effective therapeutic options for treating patients with r/r DLBCL or who are ineligible for transplantation is a clinical issue that cannot be solved with the current therapies.

Tisagenlecleucel (Kymriah™), which was recently approved by Health Canada, is a gene immunotherapy based on the expression of a chimeric anti-CD19 receptor on the surface of T-cells (CAR-T). It is used to treat hematologic cancers, including r/r DLBCL. The patient's T-cells are collected by leukapheresis, genetically engineered, cultured and then reintroduced into the patient. The CAR-T cells recognize the CD19 antigen on the surface of the B lymphocytes. An immune response is induced following the activation of the CAR-T cells, which causes the death of the CD19-positive cells, including the malignant B cells.

Task

For the first formal requests to Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to evaluate cell therapies, such as those of the CAR-T type, it was agreed with the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) that a consultative arrangement with the different ministerial teams concerned would be put in place to rule both on the advisability of the evaluation and the relevance of widening its scope, specifically, by giving special attention to the organizational issues relating to implementation. Since this approach was more in line with a conventional health technology assessment, INESSS gave the Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies (DSSET) the task of evaluating this therapy using a tailored process that meets the same levels of quality and rigour that are characteristic of INESSS' work and that encourages the combining of different types of knowledge and perspectives, including those provided by clinicians, patients and the general public.

Methods

The literature data and the data provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy, safety and efficiency of tisagenlecleucel. Data on the patient and general public perspectives were gathered by means of two consultative panels. The data from Lymphoma Canada surveys were studied as well. The ethical aspects were examined by way of a narrative review. In addition, a cost-utility analysis and a budget impact analysis are presented, as are contextual data from the consultations with health professionals in the field.

Results

Efficacy

The tumour response to treatment as measured by the overall response rate (JULIET: 52%; A2101J: 50%, based on a per-protocol analysis), is considered substantial in patients with an advanced stage of the disease. The response rate appeared to be lower in the intent-to-treat analysis (JULIET: 34%; A2101J: figure not reported). Nonetheless, the response was rapid (occurring as early as 3 months after treatment) and long-lasting (median not achieved; median follow-up 13.9 months in JULIET and 28.6 months in A2101J). The results of study A2101J showed that the response to treatment can be long-lasting (median: 22.2 months) without subsequent treatments. The overall survival data are, however, immature, with rates estimated at 62% at 6 months and 49% at 1 year in the JULIET study, and the extent of the response to treatment is difficult to determine because there is no direct comparison. In the JULIET study, close to one-half of the patients who received tisagenlecleucel died, most following disease progression. It should be noted that this treatment could not be administered to 30% of the patients enrolled in the JULIET study, mainly because of disease progression, death due to DLBCL or production failures.

The data on tisagenlecleucel are from uncontrolled trials with a weak level of evidence. However, the experts consider their designs acceptable, given the absence of a standard, effective third-line treatment.

Safety

In the JULIET study, all the patients who were treated with tisagenlecleucel experienced adverse events, most of which were grade 3 or higher. Cytokine release syndrome is a potentially serious adverse event frequently associated with CAR-T therapy. The proportion of patients who experienced this syndrome (approximately 20%) was similar in the JULIET and A2101J studies. The severe form of this syndrome requires admission to an intensive care unit and the administration of tocilizumab, which has yet to be approved by Health Canada for this indication. The patients (11.7%) who experienced severe neurological events (grade 3 and higher) were also closely monitored in the intensive care unit. Another potential complication is prolonged B-cell aplasia, which can lead to infections and requires symptomatic management with monthly immunoglobulin injections. No deaths related to tisagenlecleucel therapy have been reported in the studies.

Quality of life

The data from the JULIET study indicate that an improvement in quality of life is achieved 3 months after tisagenlecleucel is administered. However, the significance of these results is limited by the small number of patients questioned and the short duration of follow-up.

Therapeutic value

The naïve indirect comparison of the JULIET and A2101J studies with the two extension studies of the CORAL trial and the SCHOLAR-1 study seems to show higher overall response rates and a more durable response with tisagenlecleucel than with the third-line chemotherapies. However, this comparison has several limitations, which affects the significance of the conclusions. The risk-benefit ratio for tisagenlecleucel nonetheless seems favourable in the short term. It will need to be reassessed in light of new, more robust data.

Economic data

Given the absence of comparative clinical data with salvage chemotherapies, the results of the pharmacoeconomic analysis are highly uncertain. Nevertheless, the pharmacoeconomic model, which INESSS considers acceptable, was used to construct exploratory scenarios, including probabilistic analyses. Therefore, if the promise of the therapy's long-term value is confirmed, the incremental cost-utility ratio would be close to $180,000/QALY gained. When all the sources of uncertainty identified by INESSS are taken into account, the results of the probabilistic analysis show that there is a 7% probability that the ratio would be less than $200,000/QALY gained. For the record, the probability would be 92% for a ratio of less than $300,000/QALY gained. If, however, the promise of value is not confirmed, the incremental cost-utility ratio could be more than $3 million/QALY gained.

Tisagenlecleucel is a costly technology intended for a population estimated at more than 60 patients a year. The total additional costs to the public health and social services system would be [redacted] for the first 3 years after tisagenlecleucel is listed. When all the sources of uncertainty identified by INESSS are taken into consideration, the results of the probabilistic analysis show that there is an 80% probability that the costs would range from $76 million to $101 million.

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

The patients who had received CAR-T-type therapy reported having chosen this option because they had exhausted all the other available treatment options. Some of the patients consulted indicated that being in remission outweighed the adverse effects that they experienced. The representatives of patient associations consulted said, in fact, that, given the last-resort context, the uncertainties associated with the long-term efficacy and safety of this therapy should not be a major concern. For their part, the patients consulted who did not try this therapy and their families indicated that they would be willing to try it and to put up with the potential adverse effects, even if the benefits were short-lived and the disease relapsed or became refractory.

The members of the general public consulted said that they were concerned about many aspects of the therapy, mainly because of the limited data on it, despite the fact that the results are promising. They added that they were also concerned about the production process taking place outside the country (the cross-border transport of the cells, the loss of control over the process, and the ownership of the cells). They also expressed their opinion about the potential impact of the therapy on the healthcare system and on society, be it the potential hospital overcrowding, the economic consequences or access to the therapy. Some of them even raised the issue of public expenditures associated with CAR-T therapy, which could be used to fund the manufacturer's clinical studies for an investigational treatment. Nonetheless, the members of the general public stressed the importance of maintaining Quebec hospitals' expertise and competitiveness in the area of cell therapy.

Ethical considerations

Different ethical and social issues surrounding tisagenlecleucel were identified, including the current situation in which the manufacturer has a monopoly, the potential serious long-term adverse effects, and the constraints in patients' access to the therapy. Given the last-resort context and the high degree of vulnerability of patients and their families, special attention should be given to free and informed decision-making.

Deliberation

A weak majority of the members of the deliberative committee[2] recognized the promise that tisagenlecleucel (Kymriah™) holds for the treatment of adult patients with r/r DLBCL who are deemed to be at a therapeutic impasse. The members considered that the submitted and available evidence was too immature for them to confidently recognize the therapeutic value of this therapy. However, they did recognize the severity of the disease and the significance of the unmet need.

The members of the deliberative committee are of the opinion that this therapy should be available for r/r DLBCL patients, but only with coverage conditions that would take into account the high degree of uncertainty regarding the situation.

Reasons for the majority position

- The committee members who expressed support for tisagenlecleucel pointed out that the results of the initial studies are promising, with overall response rates of approximately 50%, despite the failure of several previous treatments. Even if a longer follow-up is necessary, the data further suggest that the remission lasts for several months in some patients. However, the members observed that it is presently not possible to estimate the size of the actual effect or the duration of remission or to identify which patients will respond to the therapy. Yet, some pointed out that this reality is commonplace in the field of oncology.
- Given that the data are immature, the committee members stated that there is considerable uncertainty regarding tisagenlecleucel's long-term safety. They

[2] 10 members for and 7 against.

nonetheless considered its safety profile acceptable, the absence of therapeutic options greatly contributing to patients' increased willingness to accept the risk.

Reasons for the minority position

- The committee members who were not in favour of tisagenlecleucel did not recognize the promising nature of this therapy, given the low level of evidence. They were of the opinion that the clinical efficacy data are based on scientific evidence of low quality and that more robust data are needed. In addition, some members pointed out that the efficacy of tisagenlecleucel is similar to that of the existing treatments when the data are reported on an intent-to-treat basis.

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

- The burden of demonstrating the value of a costly therapy whose efficacy, safety and efficiency are marked by uncertainties should not be borne by the government.
- The cost of the therapy is considered very high relative to the clinical benefits projected on the basis of the available data. Its cost-effectiveness is subject to a wide margin of uncertainty. Furthermore, the budget impact is considerable.
- The therapy is associated with a high level of acute toxicity that requires cutting-edge expertise to control the complications. The impact on hospital management, in particular, on the use of human and material resources in intensive care units, is a major concern, especially from the perspective of an offer of service at the Canadian level.
- The issues of unfair access persist for patients who live far from treatment centres, which are presently concentrated in Montreal. Financial compensation is provided in this regard, but it is probably not enough to mitigate the patients' financial burden.
- A number of issues were identified, such as those concerning the handling of cells, the ownership of the biological material, the cross-border transport of the cells, the quality assurance processes and the prioritization of orders in a context where a single facility serves the needs of all of North America.
- It is essential to disclose all the available information on the clinical benefits, the uncertainties and the risks associated with this treatment modality so that patients can make a truly free and informed choice.
- The disruptiveness of this type of innovative therapy and the importance of solidifying Quebec's expertise and competitiveness in a field where it is a leader at the Canadian and international levels are important considerations.

INESSS'S RECOMMENDATION

Despite the uncertainty regarding tisagenlecleucel's therapeutic value, and given the great promise it holds in the treatment of patients with r/r DLBCL, INESSS considers that covering it could be a fair and reasonable option to the extent that the following goals are met:

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

Indication recognized for coverage

The indication for coverage proposed for tisagenlecleucel (Kymriah™) is as follows:

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

Implementation considerations

1. The impact of introducing tisagenlecleucel on hospital management, specifically, in intensive care units, is a major concern. Any offer of service should be carefully planned to ensure that the necessary resources are acquired so as not to compromise access to routine care and services at the hospitals concerned.
2. Sustained data-gathering by the manufacturer in real-world healthcare settings could help optimize the implementation and management of the use of this therapy by providing additional information applicable to the Quebec context. At a minimum, the collected data should include:
   - the time to the administration of the therapy;
   - the duration of the clinical response;
   - the 1- and 3-year overall survival rates;
   - the number and types of subsequent treatments (e.g., chemotherapy and transplantation);
   - the incidence of serious complications.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACU	analyse coût-utilité
AGCS	autogreffe de cellules souches
AIB	analyse d'impact budgétaire
alloCSH	allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
anti-CAR19m	*anti-chimeric antigen receptor T 19 murin*
BEAM	dexaméthasone/carmustine/étoposide/cytarabine/melphalan
CAR-T	*chimeric antigen receptor T*
CD19	classe de différenciation 19
CHU	centre hospitalier universitaire
CIR	comité indépendant de révision des données
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CSH	cellules souches hématopoïétiques
CTCAE	*Common Terminology Critera for Adverse Events*
DSSET	Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	essai contrôlé randomisé ou étude contrôlée randomisée
EI	événements indésirables
EMA	European Medicines Agency
FACT	Foundation for the Accreditation for the Cellular Therapy
FACT-Lym	*Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*
FACT-TOI	*FACT - Trial Outcome Index*
FDA	US Food and Drug Administration
GCB	type B centro-germinatif
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
IHE	Institute of Health Economics
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPI	indice pronostique international (*international pronostic index*)
LCR	lentivirus compétents pour la réplication
LDGCB	lymphome diffus à grandes cellules B
LF	lymphome folliculaire
LLA	leucémie lymphoblastique aiguë
LNH	lymphome non hodgkinien
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MedRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
NJ	New Jersey
QALY	année de vie pondérée selon la qualité (*quality adjusted life-year)*

QVLS	qualité de vie liée à la santé
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-CHOP	rituximab et cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone
RCEI	ratio coût-efficacité incrémental (*incremental cost-effectiveness ratio)*
R-DHAP	rituximab et dexaméthasone/cisplatine/cytarabine
R-GDP	rituximab et gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine
R-GemOx	rituximab et gemcitabine/oxaliplatine
R-ICE	rituximab et ifosfamide/carboplatine/étoposide
scFv	fragment simple chaîne de la région variable (*single chain fragment variable*)
SF-36 v2	*Short form Health Survey* version 2
SPECT	tomographie par émission monophotonique (*single photon emission computed tomography*)
TEP	tomographie par émission de positrons
TRG	taux de réponse globale (*objective response rate* [ORR])

GLOSSAIRE

Analyse coût-efficacité

Analyse économique qui permet de comparer des interventions présentant *a priori* des niveaux d'efficacité différents et dont les conséquences sont de même nature, c'est-à-dire qui peuvent être exprimées en une seule et même unité physique (années de vie gagnées, nombre de cas évités, etc.) [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Analyse coût-utilité

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

Années de vie gagnées (AVG)

Mesure qui exprime le nombre additionnel d'années de vie d'une personne après l'application d'un traitement[3].

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

Mesure unique et complète de la qualité de vie qui prend en considération à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie)[4].

Chimiothérapie curative

Chimiothérapie qui peut guérir totalement et définitivement certains cancers. Elle est administrée seule ou en complément à la chirurgie, à la radiothérapie et/ou à l'hormonothérapie.
À défaut de guérir totalement et définitivement un cancer, la chimiothérapie curative peut aussi induire une rémission[4].

Chimiothérapie d'induction

Traitement dont l'objectif est de débarrasser le sang et la moelle osseuse des cellules cancéreuses (blastes) et d'obtenir une rémission ou une réponse complète[5].

Chimiothérapie expérimentale / compassionnelle

Traitement dont l'avantage clinique n'est pas démontré ou discuté.

Chimiothérapie palliative

Traitement qui peut ralentir l'évolution de la maladie : diminution de la taille de la tumeur, destruction ou diminution du nombre de métastases, etc. Cela a pour effet de prolonger l'espérance de vie, parfois de plusieurs années.

La chimiothérapie palliative peut également améliorer le confort et la qualité de vie. Elle peut soulager les symptômes provoqués par la maladie, la douleur par exemple[4].

---

3. Académie européenne des patients. Années de vie gagnées [site Web]. Disponible à : https://www.eupati.eu/fr/glossary/annees-de-vie-gagnees/ (consulté le 8 mars 2018).
4. Académie européenne des patients. Année de vie ajustée en fonction de la qualité [site Web]. Disponible à : https://www.eupati.eu/fr/glossary/annee-de-vie-ajustee-en-fonction-de-la-qualite/ (consulté le 8 mars 2018).
5. Fondation contre le cancer. La chimiothérapie [site Web]. Disponible à : https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chimioth-rapie (consulté le 23 octobre 2018).

Cycle

Période d'administration d'un traitement de chimiothérapie suivie d'une période de repos avant le traitement suivant[6].

Protocole

Modalité de traitement par un ou plusieurs médicaments de chimiothérapie donnés en association. Le protocole définit les doses, les séquences d'association, la fréquence des cycles ainsi que les voies d'administration[5].

Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

Indice d'efficience incrémental qui traduit la différence de coût entre un nouveau traitement et le traitement de référence, qui devra être investie pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Syndrome de relargage de cytokines

Le SRC est une complication due à une réaction sévère, potentiellement létale, qui ressemble à un choc et s'accompagne de symptômes graves au système cardiovasculaire et au système nerveux central. Il est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent associée à des bronchospasmes et à une hypoxie ainsi que par de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angiœdèmes. Une insuffisance respiratoire aiguë avec ou sans œdème pulmonaire peut également survenir [Porter *et al.*, 2018].

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

MANDAT

Pour les premières demandes formelles d'évaluation de thérapies cellulaires adressées à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), telles que celles concernant les cellules de type CAR-T, il a été convenu avec le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) qu'une modalité de concertation avec les différentes équipes ministérielles concernées serait appliquée afin de statuer à la fois sur l'opportunité de l'évaluation et sur la pertinence d'élargir le cadre de l'évaluation, notamment en portant une attention particulière aux enjeux organisationnels liés à l'implantation. Cette démarche se rapprochant davantage d'une évaluation classique des technologies et des modes d'intervention en santé, l'INESSS a confié à la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies (DSSET) le soin de procéder à l'évaluation de cette thérapie par l'entremise d'un processus adapté qui respecte les mêmes niveaux de qualité et de rigueur caractéristiques des travaux de l'INESSS et favorise l'amalgame des différents types de savoirs et de perspectives, y compris ceux des cliniciens, des patients et des citoyens.

L'information relative à la demande d'évaluation déposée par le fabricant est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 Information relative à la demande d'évaluation du fabricant

Marque de commerce	Kymriah[MC]	
Fabricant	Novartis Pharma Canada, inc.	
Dénomination commune Forme pharmaceutique Teneur	Tisagenlecleucel Suspension de cellules en sac pour perfusion intraveineuse De 0,6 à 6,0 x 10^8 lymphocytes T viables qui expriment le récepteur chimérique antigénique anti-CD19 (CAR T). Dose non établie en fonction du poids.	
Type de thérapie	Kymriah[MC] est une immunothérapie génique qui comprend des lymphocytes T autologues modifiés génétiquement *ex vivo* avec un vecteur lentiviral codant pour le CAR T anti-CD19.	
Principales étapes de fabrication du produit *	1- Leucaphérèse chez le patient atteint d'un LDGCB r/r 2- Congélation des cellules et envoi à l'usine de Novartis aux États-Unis	Hôpital (Québec)
	3- Purification des lymphocytes T et transduction des cellules par un lentivirus exprimant le CAR T anti-CD19 4- Expansion des lymphocytes T modifiés et contrôle de la qualité 5- Congélation des lymphocytes T modifiés et envoi au centre hospitalier	Novartis (États-Unis)
Indication reconnue par Santé Canada	Chez les patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles de traitement systémique, y inclus 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.	
Indication demandée à l'INESSS**	Traitement de patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LDGCBr/r) non admissibles à une greffe de cellules souches autologues ou qui ont présenté une récidive de la maladie après celle-ci.	
Listes pour lesquelles la demande est faite	*Liste des médicaments* du régime général : ☐ Oui ☒ Non *Liste des médicaments – Établissements* : ☒ Oui ☐ Non	

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

** Indication soumise à l'INESSS avant la publication de l'avis de conformité de Santé Canada.

1 MÉTHODES

Les questions d'évaluation suivantes ont été formulées.

1.1 Questions d'évaluation

1. Quelle est l'efficacité du tisagenlecleucel chez les patients atteints de LDGCB r/r?
2. Quelle est l'innocuité du tisagenlecleucel chez les patients atteints de LDGCB r/r?
3. Quel est l'impact du tisagenlecleucel sur la qualité de vie des patients atteints de LDGCB r/r?
4. Quelle est l'efficience du tisagenlecleucel chez les patients atteints de LDGCB r/r?
5. Quels seraient les impacts économiques et organisationnels liés à l'introduction du tisagenlecleucel dans la gamme de traitements offerts aux patients atteints de LDGCB r/r au Québec?

1.2 Démarche d'évaluation

- Données issues de la littérature et du fabricant
  - Recherche documentaire couvrant la période de 2015 à septembre 2018 pour les dimensions clinique, économique et éthique, y compris la perspective des patients, afin de compléter l'information soumise par le fabricant (annexe A);
  - Évaluation de la qualité des études cliniques et économiques (annexe B-3);
  - Revue exhaustive de la littérature portant sur l'efficacité, l'innocuité, la qualité de vie et l'efficience du tisagenlecleucel; synthèse narrative des données de la littérature portant sur la perspective des citoyens et des patients ainsi que sur les considérations éthiques;
  - Adaptation par l'INESSS de l'analyse coût-utilité et du modèle d'impact budgétaire soumis par le fabricant, par la validation des intrants des modèles sur la base des données propres au contexte québécois; analyse de sensibilité probabiliste permettant de quantifier l'effet de l'incertitude associée aux données cliniques sur l'analyse d'impact budgétaire; évaluation des aspects économiques et organisationnels (annexe C).
- Données issues des banques de données médico-administratives (annexe D)
  - Données épidémiologiques concernant la population visée et assurée par le régime public ainsi que des données d'utilisation et de coûts (période visée de janvier 2015 à septembre 2018).
- Données issues du processus de consultation (annexe E)
  - Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
    - d'un comité consultatif (experts cliniques);
    - de deux panels distincts (associations de patients œuvrant auprès de personnes atteintes de leucémie ou de lymphome et de leurs proches et neuf citoyens non directement concernés par ces maladies et leur traitement par l'immunothérapie génique);

- des données collectées auprès de patients atteints de lymphome grâce à des sondages réalisés par Lymphome Canada.
- de rencontres avec les experts du milieu qui ont participé aux essais cliniques sur le tisagenlecleucel (Hôpital Maisonneuve-Rosemont [HMR] du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, CHU Sainte-Justine).

1.3 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

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

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs intérêts ou leurs rôles. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis, avec la liste des membres des comités et des membres des panels d'associations de patients et de citoyens.

Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité consultatif ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

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

Une large majorité de personnes qui ont participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet de l'évaluation.

2 LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B : CONTEXTE

2.1 Portrait du LDGCB

Le LDGCB est une forme de lymphome non hodgkinien (LNH) très agressive qui touche majoritairement les adultes (âge moyen de 65 ans au diagnostic) avec une prédominance masculine[7]. La maladie se propage généralement dans les ganglions lymphatiques, mais elle peut aussi toucher d'autres organes dont la rate, le foie, la moelle osseuse, le tube digestif, etc.

2.1.1 Données épidémiologiques sur le LDGCB

La Société canadienne du cancer estime que 1 880 nouveaux cas de LNH ont été diagnostiqués au Québec en 2017 (8 300 au Canada) et que 680 décès ont été enregistrés (2 700 au Canada) des suites de la maladie [SCC, 2017]. Le LDGCB est la forme la plus répandue de LNH; elle représente de 30 à 40 % des cas de LNH [Vaidya et Witzig, 2014].

2.1.2 Facteurs pronostiques

Le LDGCB est constitué de plusieurs sous-types qui présentent des différences morphologiques, moléculaires et immunohistochimiques. La prise en considération de ces caractéristiques est importante pour le choix du traitement et pour prédire l'évolution de la maladie. La présence de facteurs de mauvais pronostic peut diminuer l'efficacité des thérapies administrées et conduire à l'échec du traitement ou à une rechute après une réponse initiale à la chimiothérapie [Green *et al.*, 2012]. Le pronostic peut être tributaire des caractéristiques cliniques dont tient compte l'indice pronostique international (IPI)[8] [Shipp *et al.*, 1993] ainsi que des paramètres biologiques (coexpression des protéines oncogéniques c-MYC, BCL-2 et / ou BCL-6) ou cytogéniques. Par exemple, les réarrangements géniques impliquant les gènes *MYC*, *BCL2* et *BCL6* définissent les LDGCB *double hit* ou *triple hit* qui sont associés à un phénotype plus agressif ainsi qu'à un taux de survie sans progression et à un taux de survie globale moindres [Arber *et al.*, 2016; Horn *et al.*, 2013; Savage *et al.*, 2009].

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

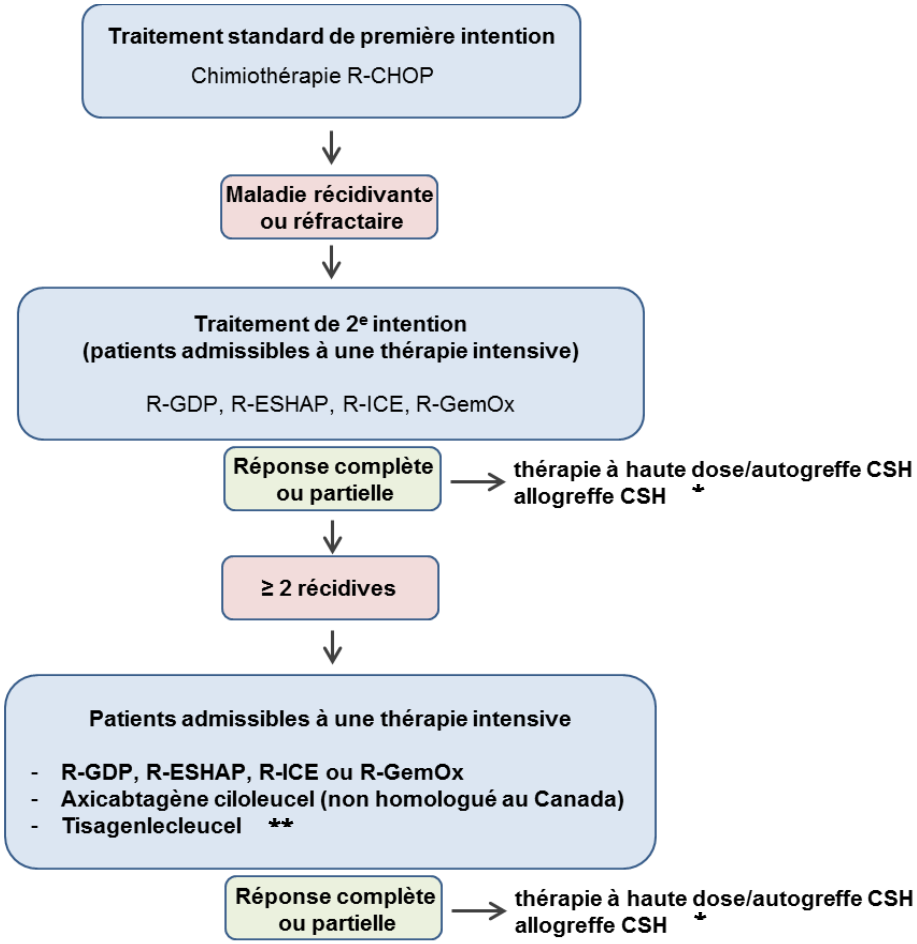
---

7. Société canadienne du cancer (SCC). Lymphome non hodgkinien [site Web]. Disponible à : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/?region=sk (consulté le 25 avril 2018).
8. L'IPI indique une valeur pronostique péjorative lorsque les caractéristiques cliniques suivantes sont rencontrées : âge supérieur à 60 ans, stade de la maladie III/IV, lactate déshydrogénase élevée, plus de 2 foyers extraganglionnaires et statut de performance ECOG supérieur ou égal à 2. Le score IPI est alors de 5.

2.2 Stratégie thérapeutique pour le LDGCB

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

Figure 1 Algorithme de traitement du LDGCB



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

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

** L'administration du tisagenlecleucel chez les patients atteints d'une LDGCB est rarement suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

À la suite de ce premier traitement, la maladie est réfractaire chez 10 % à 15 % des patients et récidivante dans 20 % à 30 % des cas [Chaganti *et al.*, 2016; Tilly *et al.*, 2015; Coiffier *et al.*, 2010]. À ce stade de la maladie, plusieurs thérapies de sauvetage sont

disponibles. Les protocoles les plus souvent appliqués au Québec incluent les régimes R-GDP (rituximab et gemcitabine/ dexaméthasone/ cisplatine), R-ESHAP (rituximab et étoposide/ méthylprednisolone/ cytarabine/ cisplatine), R-ICE (rituximab et ifosfamide/ carboplatine/étoposide) et R-GemOx (gemcitabine/ oxaliplatine). Ces traitements sont suivis d'une thérapie à haute dose avec une AGCS chez les patients qui obtiennent une réponse complète ou partielle (figure 1). Dans certains cas sélectionnés, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (alloCSH) peut être considérée. Cependant, cette situation est rare. Des études montrent qu'environ 50 % des patients atteints d'une maladie r/r peuvent bénéficier d'une AGCS à la suite d'un traitement de deuxième intention de type R-ICE, R-GDP ou R-DHAP (dexaméthasone/ cisplatine/ cytarabine). Néanmoins, il est estimé que la moitié des patients qui ont eu une greffe présenteront une récidive dans les quatre années suivant la procédure [Crump *et al.*, 2014; Gisselbrecht, 2012; Gisselbrecht *et al.*, 2010].

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

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

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

2.3 Besoins cliniques non comblés

Les traitements de troisième intention et plus administrés aux patients atteints de LDGCB r/r consistent en l'administration d'une combinaison d'agents antinéoplasiques suivie d'une AGCS en présence d'une réponse : c'est le seul traitement curatif reconnu à l'heure actuelle. Cependant, l'AGCS ne peut être proposée qu'à un sous-groupe de patients sélectionnés en fonction de l'âge, qui ne présentent pas de comorbidités [Galaznik *et al*. 2018]. Ceux qui reçoivent un traitement de troisième intention après une récidive postgreffe ont une durée médiane de survie globale de 10 mois [Van Den Neste *et al.*, 2017]. Ceux qui ne sont pas admissibles à une greffe et qui sont candidats à un traitement de troisième intention présentent un pronostic encore plus défavorable avec une durée médiane de survie globale de 4,4 mois [Van Den Neste *et al.*, 2016]. Même si près de 40 % des patients traités avec un régime de troisième intention sont encore chimiosensibles, le taux de survie globale à un an reste inférieur à 40 % [Van Den Neste *et al.*, 2017; Van Den Neste *et al.*, 2016]. Ainsi, le manque d'options thérapeutiques efficaces pour traiter les patients atteints de LDGBC r/r ou qui ne sont pas admissibles à la greffe constitue un enjeu clinique qui ne peut être résolu avec les thérapies actuelles [Galaznik *et al.*, 2018; Nowakowski *et al.*, 2016].

2.4 Perspective des patients

Les patients consultés ont rapporté que la maladie affectait plusieurs aspects de leur quotidien, les principaux étant la capacité à travailler et à remplir leurs obligations familiales. L'image personnelle, les relations intimes, la vie sociale et la capacité à suivre des études sont les autres sphères de la vie quotidienne mentionnées. Au sujet de leur expérience avec les traitements standards disponibles, les patients ont indiqué que ces derniers, y compris les effets indésirables qui leur sont associés, avaient eu un impact négatif sur leur qualité de vie sur plusieurs plans (travail, voyages, activités du quotidien). Ils ont ajouté avoir vécu des problèmes psychologiques et émotionnels associés à leur maladie et/ou à leurs traitements tels que la peur d'une récidive, des pertes de mémoire, l'anxiété, des difficultés à se concentrer, à dormir, la perte de désir sexuel, le stress lié au diagnostic et la dépression. Des représentants d'associations de patients ont également souligné le désespoir vécu par les patients et leurs proches à la suite de l'échec des traitements reçus.

Les patients ont exprimé le désir d'avoir accès à un traitement qui permettrait d'obtenir une période de rémission plus longue tout en réduisant les effets indésirables. Certains d'entre eux ont participé à un des essais cliniques qui ont évalué le tisagenlecleucel; ils avaient épuisé toutes les options thérapeutiques disponibles avant leur enrôlement dans l'étude.

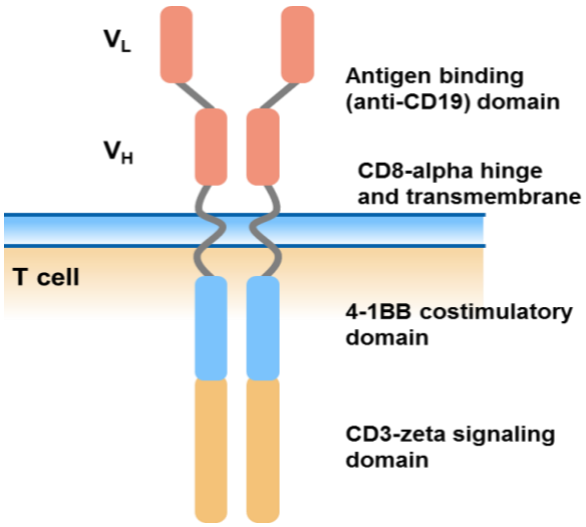
3 THÉRAPIE CELLULAIRE CAR-T ANTI-CD19 : TISAGENLECLEUCEL

L'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques génétiquement modifiés, appelés *chimeric antigen receptor T-cells* (*CAR-T-cells*), est une nouvelle thérapie dans le traitement du cancer. Elle permet d'induire ou d'amplifier la réponse immune antitumorale du patient en ciblant un antigène associé à la tumeur visée. Dans le cas du LDGCB, l'antigène ciblé CD19 (classe de différenciation 19) est présent à la surface des cellules B saines et tumorales [Le Bris et Béné, 2016].

3.1 Mécanisme d'action

Le tisagenlecleucel est une immunothérapie génique adoptive basée sur l'expression d'un récepteur chimérique anti-CD19 à la surface des cellules T. Les cellules T du patient sont collectées par leucaphérèse, modifiées *ex vivo* au moyen d'un lentivirus, mises en culture, puis réintroduites chez le patient. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont modifiés afin qu'ils expriment un fragment murin de la région variable simple chaîne (scFv) lié au domaine de signalisation de CD3-zêta du récepteur de la cellule T (*T cell receptor*) et au domaine de costimulation CD137(4-1BB) ajouté, suivi d'une région intercalaire et du domaine transmembranaire du CD8-alpha humain (figure 2) [Maude *et al.*, 2018; Novartis, 2018; Milone *et al.*, 2009].

Figure 2 **Récepteur chimérique anti-CD19 (CAR-T)**



Sigles : V_H : chaîne lourde du domaine variable; V_L : chaîne légère du domaine variable
Source : Novartis, 2017a.

L'antigène CD19 est reconnu à la surface des lymphocytes B par la région scFv; le domaine de costimulation permet l'expansion des cellules CAR-T et leur persistance *in vivo* [Mueller *et al.*, 2017; Kalos *et al.*, 2011; Milone *et al.*, 2009], tandis que le domaine CD3-zêta est indispensable à l'activation des cellules T pour induire une réponse immunitaire [Novartis, 2017a]. La mort des cellules CD19 positives, y compris les

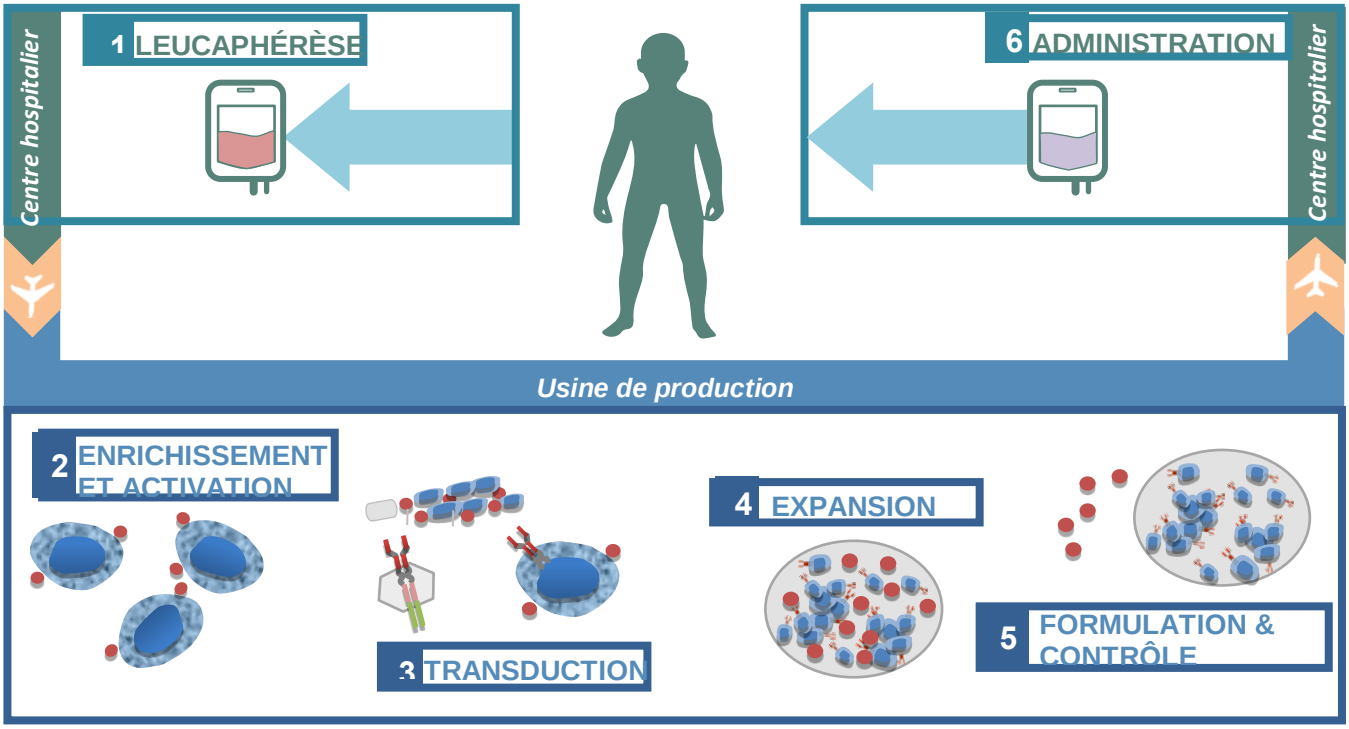
cellules B malignes, est induite par la cytolyse et par la production de cytokines induite par les cellules CAR-T.

3.2 Processus de fabrication

Le processus de fabrication du tisagenlecleucel dure de 3 à 4 semaines. Les principales étapes sont représentées à la figure 3.

1. Les lymphocytes sont récoltés par leucaphérèse et cryopréservés; ils sont envoyés au site de production du fabricant (Morris Plains, NJ), aux États-Unis, où ils sont conservés à – 120 °C.
2. Les cellules sont décongelées et enrichies en lymphocytes T.
3. Elles sont ensuite activées *ex vivo* et transduites avec un vecteur lentiviral contenant le transgène CAR-T anti-CD19.
4. Les cellules T transduites sont mises en culture puis mises en suspension à la concentration désirée (0,6 à 6,0 x 10^8 cellules CAR-T viables) avant d'être cryopréservées.
5. Les contrôles d'assurance qualité sont réalisés, puis le produit est envoyé au centre hospitalier où le patient sera traité. La chaîne de validation de l'identité du patient est assurée tout au long du processus grâce à quatre identifiants clés reliés[9].
6. Durant le processus de fabrication, les patients peuvent recevoir une chimiothérapie de transition visant à contrôler la maladie, si besoin est. Ils recevront par la suite une chimiothérapie lymphodéplétive de 2 à 14 jours avant l'infusion du tisagenlecleucel (voir la section 3.3.1).

Figure 3 Processus de fabrication du tisagenlecleucel



Source : Novartis, 2017a.

9. Nom et date de naissance du patient, numéro d'identification du donneur, identifiant unique, numéro de lot.

3.3 Développement clinique

L'efficacité et l'innocuité du tisagenlecleucel ont été évaluées chez 139 patients atteints de LDGCB r/r, au cours des deux essais cliniques suivants :

- l'étude A2101J est une étude de phase IIa, monocentrique, à bras unique [Schuster *et al.*, 2017b], conduite à l'Université de Pennsylvanie, chez 28 patients atteints de LDGCB r/r ou d'un lymphome folliculaire r/r (LF r/r); elle a débuté en février 2014. Les résultats préliminaires ont mené au démarrage de l'étude pivot C2201 (JULIET)[10].
- JULIET est un essai clinique international, de phase II, multicentrique et à bras unique, mené par Novartis Pharmaceuticals Corporation, qui a démarré en juillet 2015; il inclut 111 patients atteints de LDGCB r/r qui ont été traités avec le tisagenlecleucel [Borchmann *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2017a]. En mai 2018, les résultats préliminaires de cette étude ont mené à la première homologation du tisagenlecleucel par la FDA pour traiter le LDGCB r/r.

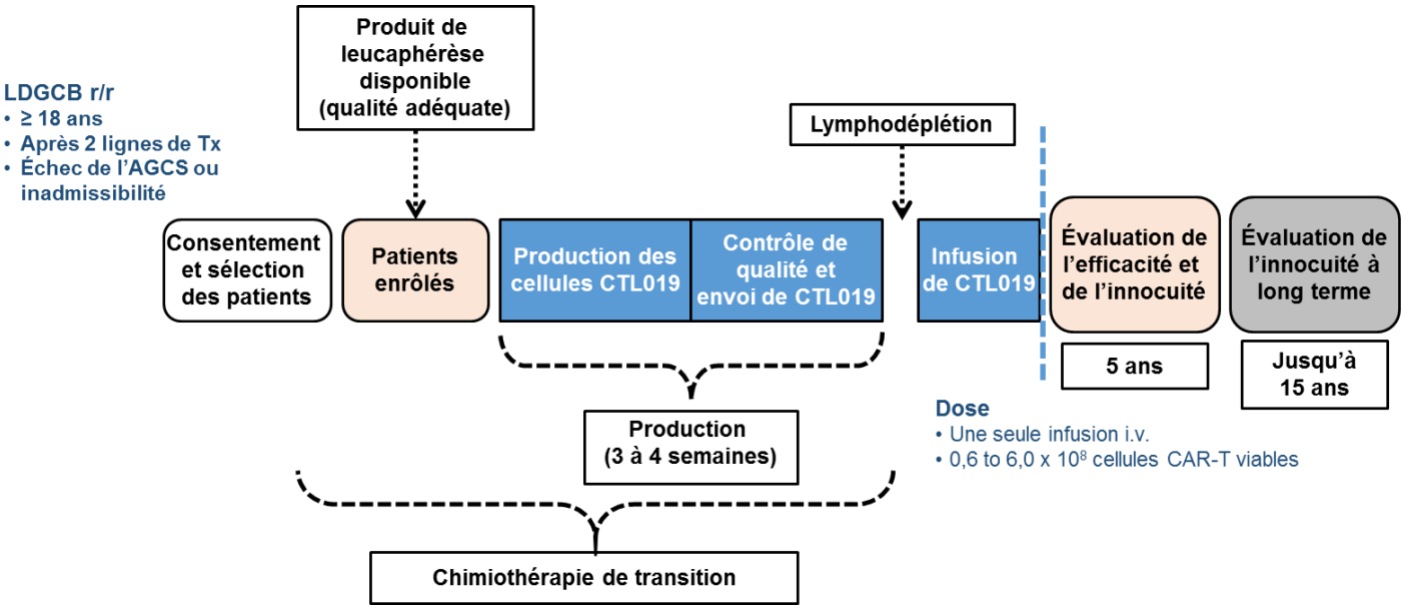
D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation afin de générer des données sur l'efficacité et l'innocuité à plus long terme, telles que les études A2205B[11] et B240[12] (voir annexe F). Une étude contrôlée randomisée (ECR) de phase III (BELINDA)[13] a comparé l'efficacité clinique du tisagenlecleucel à celle du meilleur traitement de référence, soit une immunothérapie à base de rituximab et de sels de platine suivie, chez les patients qui ont obtenu une réponse complète ou partielle, d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACGS). Au total, huit essais cliniques portant sur le traitement du LDGCB par le tisagenlecleucel et financés par le fabricant ont été répertoriés (annexe F).

10. ClinicalTrials.gov. A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adults patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), disponible à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02445248 (consulté le 22 août 2018).
11. ClinicalTrials.gov. Long term follow-up (LFTU) of patients exposed to lentiviral-based CD19 directed CAR -T-cell therapy, disponible à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02445222 (consulté le 22 août 2018).
12. ClinicalTrials.gov. Long-term CAR-T-cell registry including patients treated with Kymriah in the commercial setting (15 years follow-up), disponible à : https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM577221.pdf (consulté le 22 août 2018).
13. ClinicalTrials.gov. Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA), disponible à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03570892 (consulté le 22 août 2018).

3.3.1 Déroulement des études A2101J et JULIET (C2201)

Le déroulement des études est présenté à la figure 4.

Figure 4 Déroulement des études A2101J et JULIET



Sigles et abréviation : AGCS : autogreffe de cellules souches; CAR-T : *chimeric antigen receptor T-cells*; i.v. : intra-veineuse; LDGCB r/r : lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou récidivant; Tx : traitement.
Source : Novartis, 2017a.

Les patients inclus étaient âgés d'au moins 18 ans, atteints de LDGCB r/r et ils avaient vécu une récidive après avoir reçu au moins une chimiothérapie de deuxième intention ou après une AGCS ou encore ils n'étaient pas admissibles à l'AGCS en raison de comorbidités. Par ailleurs, les patients enrôlés devaient avoir une espérance de vie inférieure à 2 ans et un bon statut de performance, défini par un score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Les produits de leucaphérèse devaient satisfaire aux critères de qualité du fabricant avant d'être acceptés. Les patients pouvaient recevoir une chimiothérapie de transition[14] afin de stabiliser leur état lors de la production du tisagenlecleucel. De plus, une chimiothérapie lymphodéplétive préalable à l'infusion du tisagenlecleucel était exigée si le compte de lymphocytes était supérieur à 1000 cellules / µl. Ce traitement à base de fludarabine et de cyclophosphamide ou de bendamustine devait être dispensé de 2 à 14 jours avant l'administration d'une dose unique de tisagenlecleucel par voie intraveineuse, à raison de 0,6 à 6,0 x 10^8 cellules CAR-T viables. Le moment où le statut de la maladie a été réévalué (après la chimiothérapie de transition ou après la lymphodéplétion) n'est pas explicitement précisé.

Les données sur l'efficacité à long terme seront documentées sur un horizon temporel de 5 ans. Après cette période, les patients qui ont participé à l'étude JULIET et ceux qui ont été traités à la suite de la commercialisation du tisagenlecleucel pourront être inclus

14. La chimiothérapie de transition est similaire aux traitements de deuxième ou troisième ligne administrés aux patients atteints d'un LDGCB r/r (voir la section 2.2).

dans une étude de prolongation (A2205B) afin d'évaluer l'innocuité du tisagenlecleucel jusqu'à 15 ans (Figure 4; annexe F).

3.3.2 Critères d'évaluation

L'objectif principal des études est le taux de réponse global (TRG). Dans l'étude JULIET, ce taux correspond à la proportion de patients qui ont obtenu une réponse complète ou une réponse partielle au cours des trois premiers mois suivant l'administration du tisagenlecleucel[15]. L'étude A2101J rapporte le TRG au troisième mois [Schuster *et al.*, 2017b].

L'évaluation de la réponse clinique a été effectuée selon des critères différents dans les deux études : dans l'étude JULIET, la classification de Lugano basée sur une évaluation par une tomographie par émission de positrons (TEP) a été utilisée [Schuster *et al.*, 2017a; Cheson *et al.*, 2014]; par ailleurs, dans l'étude de Schuster et ses collaborateurs [2017b], les critères définis par l'International Working Group en 1999 ont été pris en considération [Cheson *et al.*, 1999]. Ces critères sont fondés sur l'application d'une technique d'imagerie moins sensible, la tomographie par émission monophotonique (SPECT), ce qui pourrait entraîner une surestimation de l'ampleur de la réponse clinique si les résultats étaient comparés à ceux évalués selon la classification de Lugano.

Les objectifs secondaires sont :

- la **durée de la réponse** définie comme le laps de temps entre l'obtention d'une réponse complète ou d'une réponse partielle et la première observation d'une progression de la maladie ou la survenue d'un décès causé par le LDGCB;
- la **durée de survie sans progression** de la maladie définie comme le laps de temps entre la date de l'administration du tisagenlecleucel et la date de l'observation de la progression de la maladie ou de la survenue d'un décès, quel qu'en soit la cause;
- la **durée de survie sans événement** définie comme le laps de temps entre la date de l'administration du tisagenlecleucel et la date de la survenue de l'un des événements suivants : un décès quel qu'en soit la cause, la progression de la maladie ou une récidive, l'administration d'un nouveau traitement antinéoplasique contre le lymphome, à l'exclusion de la greffe de cellules souches;
- la **durée de survie globale** définie comme le laps de temps entre la date de l'administration du tisagenlecleucel et la date du décès, quel qu'en soit la cause, chez tous les patients traités.

Les événements tels que l'administration d'un nouveau traitement antinéoplasique ne sont pas inclus dans l'évaluation de la durée de la réponse et de la survie sans événement.

3.4 Indications thérapeutiques du tisagenlecleucel et décision de remboursement

Les indications du tisagenlecleucel établies au Canada, aux États-Unis et en Europe sont présentées dans le tableau 2.

15. La mesure du TRG en tant qu'objectif principal inclut tous les patients pour lesquels la production du tisagenlecleucel a été réalisée au site de Morris Plains, aux États-Unis.

Tableau 2 Indications thérapeutiques du tisagenlecleucel

AGENCE RÉGLEMENTAIRE	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada[*] (5 septembre 2018)	▪ Chez les enfants et les jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL à cellules B) réfractaire, récidivante après une greffe de cellules souches allogéniques ou non admissible à une allogreffe, ou ayant subi une deuxième rechute ou plus. ▪ Chez les patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 cycles 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 ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire.
FDA[**] (30 août 2017)	▪ Chez les enfants et les jeunes adultes ≤ 25 ans atteints d'une LLA-B réfractaire ou à la suite d'au moins 2 récidives.
FDA[†] (1 mai 2018)	▪ Chez les adultes atteints d'un LDGCB r/r après au moins 2 traitements systémiques, y inclus le LDGCB NOS, le lymphome à cellules B de haut grade et les LDGCB résultant de la transformation d'un lymphome folliculaire.
EMA[‡] (27 août 2018)	▪ Chez les enfants et les jeunes adultes âgés de 25 ans et moins, atteints d'une LLA-B récidivante au moins 2 fois ou réfractaire après une greffe. ▪ Chez les adultes atteints d'un LDGCB r/r après au moins 2 lignes de traitement systémique.

[*] https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?linkID=RDS00422
[**] https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm574154.htm
[†] https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm606540.htm
[‡] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah#product-information-section
Sigles : EMA : European Medicines Agency; FDA : US Food and Drug Administration; NOS : sans autre spécification (*not otherwise specified*).

Des décisions de remboursement ont été prises par plusieurs autorités de santé, selon des modalités différentes. Ainsi, aux États-Unis, le remboursement de la thérapie est offert pour l'indication LLA r/r et il n'est applicable que si le patient répond au traitement[16]. Au Royaume-Uni, le tisagenlecleucel est remboursé uniquement pour l'indication LLA r/r[17], alors qu'en France le remboursement est effectué pour les deux indications dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation[18]. Finalement, au Canada, une décision sera prochainement annoncée.

16. BioPharma Dive. Premium price for Novartis' CAR-T sparks pushback from top PBM [site Web], disponible à : https://www.biopharmadive.com/news/car-t-price-kymriah-express-scripts-new-payment-model/505732/.
17. Pharmaphorum. NICE rejects Novartis' CAR-T in adult lymphoma [site Web], disponible à : https://pharmaphorum.com/news/nice-rejects-novartis-car-t-in-adult-leukaemia/.
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Thérapie génique : accès précoce aux premiers médicaments innovants "CAR T-Cells" dans le traitement de certains cancers hématologiques - Point d'information [site Web], disponible à : https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Therapie-genique-acces-precoce-aux-premiers-

3.5 Contexte québécois

La thérapie cellulaire est en développement au Québec depuis plusieurs années. Le Centre d'excellence en thérapie cellulaire de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, certifié avec la mention « bonnes pratiques de fabrication » (*Good Manufacturing Practices*), constitue un des pôles internationaux en thérapie cellulaire et médecine régénérative. De plus, un centre de commercialisation en immunothérapie du cancer (C3I) a été créé dans le but de soutenir le développement et la commercialisation de nouveaux traitements d'immunothérapie. Au Canada quatre centres ont participé aux essais cliniques sur le tisagenlecleucel et possèdent déjà une certaine expertise, dont deux au Québec (CHU Sainte-Justine, HMR).

L'immunothérapie de type CAR-T est un domaine émergent. De nombreuses autres thérapies de type CAR-T sont en cours de développement et pourraient être disponibles dans le futur [Fry *et al.*, 2018; Saudemont *et al.*, 2018; Yip et Webster, 2018]. En effet, il existe plus de 120 essais cliniques centrés sur les cellules CAR-T pour le traitement de plusieurs types de cancer (y compris les tumeurs solides) [Baybutt *et al.*, 2018; Filley *et al.*, 2018] et d'autres affections telles que les maladies auto-immunes [De Lima Lopes et Nahas, 2018]. Selon certains experts consultés, le développement et le maintien d'une expertise en la matière au Québec sont importants, voire nécessaires, afin d'assurer une offre de service de qualité lorsque d'autres types d'immunothérapie cellulaire seront homologués.

3.6 Perspective citoyenne

Lors de la consultation citoyenne, le contexte international particulier dans lequel se développe et s'implante le tisagenlecleucel a été rappelé par certains participants. Les citoyens se sont dits préoccupés par le procédé externe de fabrication (transport transfrontalier des cellules, perte de contrôle sur le procédé) ainsi que par l'enjeu de la propriété des cellules humaines non utilisées par le fabricant. Certains se sont également questionnés sur la stratégie commerciale du fabricant en soulignant notamment la situation de monopole de celui-ci, la propriété intellectuelle du traitement, l'absence d'une licence permettant un procédé de fabrication au Québec ainsi que les coûts associés à la certification des centres d'expertise. Considérant le faible nombre d'essais cliniques effectués, la rapidité avec laquelle le tisagenlecleucel a été homologué par les différents organismes réglementaires a également fait réagir les citoyens.

medicaments-innovants-CAR-T-Cells-dans-le-traitement-de-certains-cancers-hematologiques-Point-d-information.

4 EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE DU TISAGENLECLEUCEL

4.1 Résultats de la recherche documentaire

Deux essais cliniques ont fait l'objet de la publication de deux articles [Schuster *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2017b] et de trois résumés de présentations orales ou d'affiches [Borchmann *et al.*, 2018; Mueller *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2017a]. Une mise à jour des données de l'étude JULIET fournie par le fabricant a également été examinée [Novartis, 2017a; Novartis, 2017b] de même que le rapport d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments [EMA, 2018]. Les caractéristiques et les principales forces et limites de ces études sont indiquées dans le tableau 3. La qualité des études est présentée à l'annexe B-3 et dans la section 4.6.

Tableau 3 Caractéristiques des études incluses

CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES	A2101J (LDGCB seulement) Date de clôture : 7 mai 2017	JULIET (C2201) Date de clôture : 8 déc. 2017
Phase	IIa	II
Lymphome, n (%)	LDGCB : 23 (100) Total : 14 patients traités (60,8) 9 patients non traités (39,2)	LFT : 21 (18,9) LDGCB : 88 (79) Autre : 1 (0,9) Total : 111 patients traités (67,3) 54 patients non traités (32,7)
Centre d'étude, n Promoteur	1 (États-Unis) Université de Pennsylvanie	27 (international) Novartis Pharmaceuticals Corporation
Critères d'évaluation de la réponse	International Working Group 1999	Lugano 2014
Suivi médian, mois (étendue)	28,6 (7,7-37,9)	13,9 (0,1-26,2)
Références / publication	[Schuster *et al.*, 2017b]*	[Borchmann *et al.*, 2018; EMA, 2018; Mueller *et al.*, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017a]
Forces	Prospective, suivi allant jusqu'à 37,9 mois	Prospective, multicentrique, QdV, comité de révision des données
Limites	Faible échantillon, sans comparateur, sans valeur seuil, *per protocol*	Court suivi, sans comparateur, *per protocol*

Sigles : LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; LFT : lymphome folliculaire transformé; QdV : qualité de vie.

4.2 Efficacité clinique du tisagenlecleucel

4.2.1 Flux des patients

Dans l'étude A2101J, parmi les 23 patients inclus, 9 (39,2 %) n'ont pas reçu le traitement. Les raisons de la non-administration sont la progression de la maladie (n = 4), un nombre insuffisant de cellules T (n = 5) et le retrait du consentement (n = 1). Dans l'étude JULIET, parmi les patients sélectionnés, 165 (69,3 %) ont été inclus, 50 (30,3 %) n'ont pu être traités avec le tisagenlecleucel en raison de la détérioration de leur état de santé et 4 (2 %) étaient en attente du traitement au moment de l'analyse (tableau 4). Chez les 50 patients qui n'ont pas été traités, on dénombre 16 (9,7 %) décès dus au LDGCB, 16 (9,7 %) retraits sur décision médicale en raison de la détérioration de leur état de santé, 12 (7,3 %) échecs de fabrication, 3 (1,8 %) événements indésirables, 2 (1,2 %) retraits de consentement et 1 (0,6 %) déviation par rapport au protocole. Ces statistiques témoignent de l'importance d'administrer rapidement la thérapie afin de pouvoir en évaluer l'efficacité sur l'effectif le plus grand possible. Le délai médian entre l'enrôlement des patients et l'administration du tisagenlecleucel a été de 39 jours (étendue : 27-145 jours) pour l'étude A2101J et de 54 jours (étendue : 30-357 jours) pour l'étude JULIET.

Parmi les patients qui ont répondu au tisagenlecleucel, aucun n'a reçu d'autres traitements. Un seul patient qui avait obtenu une réponse partielle a reçu une AGCS ultérieurement (tableau 4). Le temps médian entre l'infusion du tisagenlecleucel et la date de clôture des données était de 28,6 mois pour l'étude A2101J et de 13,9 mois pour l'étude JULIET [Borchmann *et al.*, 2018; EMA, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b].

Tableau 4 Flux des patients

PATIENTS	A2101J (LDGCB)	JULIET (C2201) Date de clôture : 8 déc. 2017
Présélectionnés, n (%) Retirés	n.r. n.r.	236 (100)* 71 (30)*
Inclus, n (%) Retirés de l'étude En attente d'une infusion	23 (100) 9 (39,2) 0	165 (100) 50 (30,3) 4 (2,4)
Traités CTL019, n (%) Rémission + greffe Rémission + autre Tx Réponse partielle + greffe Non-réponse + autre Tx**	14 (60,8) 0 (0) 0 (0) n.r. n.r.	111 (46,6) 0 (0) 0 (0) 1 (0,9) 11 (9,9)
Durée de suivi médian, mois	28,6	13,9

** Aucune greffe n'a été réalisée jusqu'à la date de clôture des données.

Abréviation et sigle : n.r. : non rapporté; Tx : traitement.

Sources : EMA, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b.

4.2.2 Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients des études A2101J (patients atteints d'un LDGCB seulement) et JULIET sont présentées dans le tableau 5. L'âge médian des patients était de 58 ans dans l'étude A2101J et de 56 ans, parmi lesquels 22,5 % étaient âgés de 65 ans et plus, dans l'étude JULIET. La majorité des patients traités était de sexe masculin (A2101J : 79 %; JULIET : 61,3 %) et avaient reçu plusieurs traitements antérieurs (A2101J : 1 à 8; JULIET : 1 à 6). Près de la moitié des patients traités dans les deux études avaient préalablement reçu une greffe; la majorité était à un stade avancé de leur maladie (A2101J : 64 %; JULIET : 75,7 %) et ne présentait pas d'atteinte du système nerveux central (A2101J : 75 %; JULIET : 92,8 %). De plus, 72 % des patients de l'étude JULIET avaient un score IPI supérieur ou égal à 2 et 71,4 % des patients de l'étude A2101J présentaient une maladie réfractaire à la suite du dernier traitement reçu comparativement à 55 % dans l'étude JULIET. Finalement, la durée moyenne entre la plus récente récidive et l'infusion du tisagenlecleucel était de 6 mois dans l'étude JULIET (durée non rapportée dans l'étude A2101J) [Borchmann *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2017b].

Tableau 5 Principales caractéristiques des patients des études A2101J et JULIET

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	A2101J (LDGCB)		JULIET (C2201) Date de clôture : 8 déc. 2017	
	Patients inclus (N = 23)	Patients traités (N = 14)	Patients inclus (N = 165)	Patients traités (N = 111)
Âge (ans) Médiane (étendue) Moyenne (É-T)	 56,5 (25-77)	 58,0 (25-77)	 59,0 (22-76) 55,9 (12,9)	 56,0 (22-76) 53,9 (12,95)
Sexe, n (%) Femmes	 7(30)	 3 (21)	 62 (37,6)	 43 (38,7)
Histologie / cytologie, n (%) LDGCB LFT Autre	 23 (100) 0 0	 14 (100) 0 0	 	 88 (79,3) 21 (18,9) 2(2)
Stade de la maladie, n (%) I-II III-IV	 n.r. 17 (74)	 n.r. 9 (64)	 36 (21,8) 129 (78,2)	 27 (24,3) 84 (75,7)
Atteinte de la moelle osseuse, n (%)	4 (19)*	3 (21)	14 (8,5)	8 (7,2)
Sous-type moléculaire, n (%) Cellule B type centrofolliculaire Type cellule B activée Donnée manquante	 n.r. n.r. n.r.	 n.r. n.r. n.r.	 94 (57,0) 64 (38,3) 5 (3,0)	 63 (56,8) 45 (40,5) 3 (2,7)
Statut au dernier traitement, n (%) Réfractaire Rechute	 21 (91) n.r.	 12 (86) n.r.	 96 (58,2) 69 (41,8)	 61 (55) 50 (45)
Traitements antérieurs, médiane (étendue)	3 (1-8)	3 (1-8)	(1-8)**	3 (1-6)**
Autogreffe antérieure, n (%) Allogreffe antérieure, n (%)	9 (39) 0	7 (50) 0	72 (43,6)	54 (48,6)

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	A2101J (LDGCB)		JULIET (C2201) Date de clôture : 8 déc. 2017	
	Patients inclus (N = 23)	Patients traités (N = 14)	Patients inclus (N = 165)	Patients traités (N = 111)
ECOG, médiane (étendue) ECOG 0, n (%) ECOG 1, n (%)	1 (0-1)	1 (0-1)	 165 (100) 88 (53,3)	 61 (55) 50 (45,0)
IPI < 2 ≥ 2	n.r. ł	n.r.ł	 34 (20,6) 102 (79,4)	 31 (27,9) 80 (72,1)
Délai dernière récidive-traitement moyenne (E-T) médiane (étendue)	 n.r. n.r.	 n.r. n.r.	**N = 111** 6,0 (2,95) 5,4 (1,6-21,5)	 6,0 (2,95) 5,4 (1,6-21,5)
Translocation à haut risque, %	n.r.	n.r.	29 (17,5)	19 (17,1)

* Calculé sur un total de 21 patients

** Cinq patients n'ont eu qu'une seule chimiothérapie antérieure.

ł Certaines composantes du score IPI ont été mesurées séparément : le score ECOG, le stade de la maladie et l'âge. Le nombre de sites extraganglionnaires n'est pas rapporté.

Sigles et acronymes : ECOG : European Cooperative Oncology Group; E-T : écart-type; IPI : *international pronostic index*; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; LFT : lymphome folliculaire transformé; n.r. : non rapporté.

Source : EMA, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b.

Selon les données disponibles, les caractéristiques des patients inclus et de ceux qui ont reçu le tisagenlecleucel sont globalement similaires dans les deux études. Quelques différences ont toutefois été observées. En effet, dans l'étude A2101J, le pourcentage de femmes et la proportion de patients qui avaient une maladie de stade III ou IV étaient plus faibles dans le groupe traité (femmes : 21 %; stade III/IV : 64 %) que dans le groupe inclus (femmes : 30 %; stades III/IV : 74 %). Dans l'étude JULIET, il y avait une proportion plus importante de patients avec un statut de performance de 1 (70 %) chez le groupe non traité avec le tisagenlecleucel comparativement au groupe traité (45 %); il y avait également plus de patients âgés de 65 ans et plus (non traités : 40,7 % vs traités : 22,5 %) et qui présentaient au moins 2 facteurs de risque (non traités : 72,2 % vs traités : 56,8 %) [Borchmann *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Novartis, 2017b; Schuster *et al.*, 2017b].

La majorité des patients de l'étude JULIET ont reçu une chimiothérapie de transition afin de stabiliser leur état (101/111, 91 %) et une chimiothérapie lymphodéplétive (103/111 patients, 93 %) (voir la section 3.3.1). Dans l'étude A2101J, tous les patients qui ont reçu l'infusion ont également reçu une chimiothérapie lymphodéplétive, mais seuls 35,7 % d'entre eux ont eu une thérapie de transition [Borchmann *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2017b].

4.2.3 Réponse tumorale et durée de survie

Les données relatives à l'efficacité clinique du tisagenlecleucel issues des études A2101J et JULIET sont présentées dans le tableau 6 [Borchmann *et al.*, 2018; EMA, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Novartis, 2017b; Schuster *et al.*, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b].

Tableau 6 Résultats portant sur l'efficacité clinique des études A2101J et JULIET

PARAMÈTRE CLINIQUE	A2101J (LDGCB)	JULIET (C2201) Date de clôture : 8 déc. 2017	
	Patients traités (N = 14)*	Patients traités (N = 93)**	Patients inclus (N = 165)†
TRG**, n (%) [IC 95 %]	NE	48 (51,6) [41,0-62,1]‡	56 (33,9) [26,8-41,7]
réponse complète, n (%)	NE	37 (39,8)	40 (24,2)
réponse partielle, n (%)	NE	11 (11,8)	16 (9,7)
Réponse au mois 3,			
TRG, n (%) [IC 95 %]	7 (50) [23-77]	35 (37,6)	39 (23,6)
réponse complète, n (%)	n.r.	30 (32,3)	33 (20,0)
Réponse au mois 6			
TRG, n (%) [IC 95 %]	6 (43) [18-71]	30 (32,6)	34 (20,6)
réponse complète, n (%)	n.r.	27 (29,3)	30 (18,2)
Réponse à 28,6 mois		NE	NE
TRG, n (%) [IC 95 %]	6 (86) [33-98]		
Durée médiane de la réponse, mois [IC 95 %]	Non atteinte [n.r.]	Non atteinte [10,0- NE]	Non atteinte [10,0- NE]
Probabilité de récidive,%			
à 6 mois		68,2	66,7
à 12 mois		65,1	66,3
Survie sans progression, % [IC 95 %]			
Probabilité à 6 mois	n.r.	37,5 [28,0-46,9]	33,9 [25,8-42,2]
à 12 mois	n.r.	33,7 [24,4-43,2]	n.r.
à 28,6 mois	43 [18-66]	NE	NE
Durée médiane, mois	3,2 [0,9-NE]	2,9 [2,2-4,2]	4,4 [3,6-5,1]
Survie globale, % [IC 95 %]			
Probabilité à 6 mois	n.r.	[redacted]	56,2
à 12 mois	n.r.	49,2 [38,5- 58,7]	40,2
Durée médiane, mois [IC 95 %]	22,2 [n.r.]	11,7 [6,6- NE]	8,3 [5,8-11,7]

* Analyse *per protocol*; analyse en intention de traiter non disponible.
** Patients qui ont reçu le tisagenlecleucel au moins 3 mois avant la date de clôture du 8 décembre 2017 (groupe *per protocol*).
† Patients qui ont été inclus dans l'étude à la suite de l'acceptation du produit d'aphérèse par le fabricant (groupe intention de traiter).
‡ Meilleure réponse globale observée jusqu'à 3 mois après l'infusion du tisagenlecleucel.

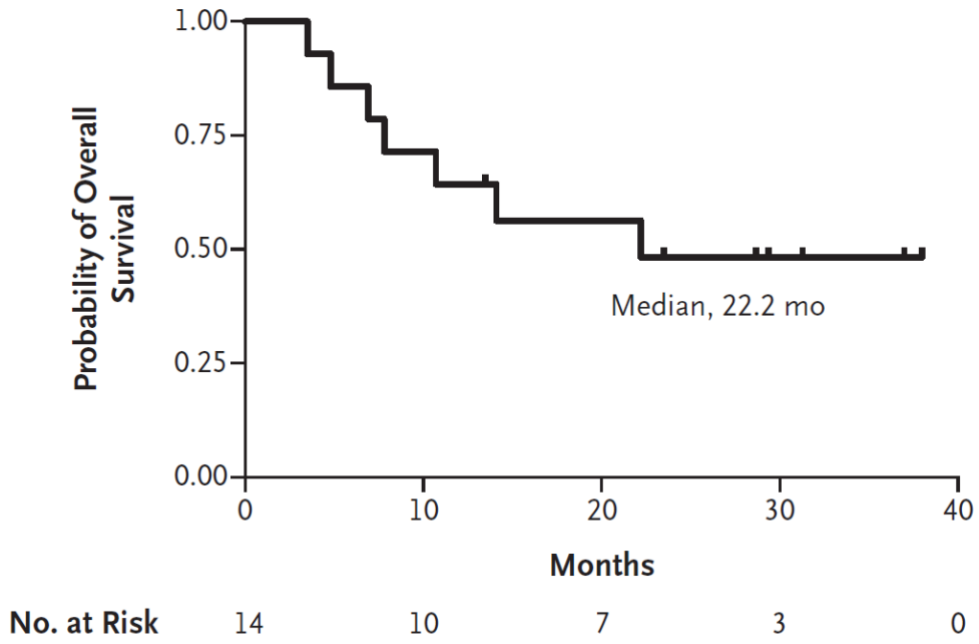
Sigles et abréviations : IC : intervalle de confiance; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; NE : non évalué; n.r.: non rapporté; TRG : taux de réponse global.

Sources : EMA, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b.

En résumé, dans l'étude A2101J, le TRG à 3 mois était de 50 % chez les patients atteints d'un LDGCB, parmi lesquels 43 % avaient obtenu une réponse complète à 6 mois. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte; 86 % [IC 95 % : 33-98] des patients qui ont obtenu une réponse l'ont maintenue jusqu'à 28,6 mois (durée médiane du suivi) et tous ceux qui ont obtenu une réponse complète l'ont maintenue de 7,7 à 37,9 mois

(médiane : 29,3 mois). La durée médiane de survie a été de 22,2 mois [IC 95 % non rapporté] (figure 5) tandis que la durée médiane de survie sans progression atteignait 3,2 mois [IC 95 % : 0,9 – non atteinte] (annexe C-1); 43 % [IC 95 % : 18-66] des patients n'ont eu aucune progression de leur maladie pendant 28,6 mois [Schuster *et al.*, 2017b].

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients traités dans l'étude A2101J (N = 14)

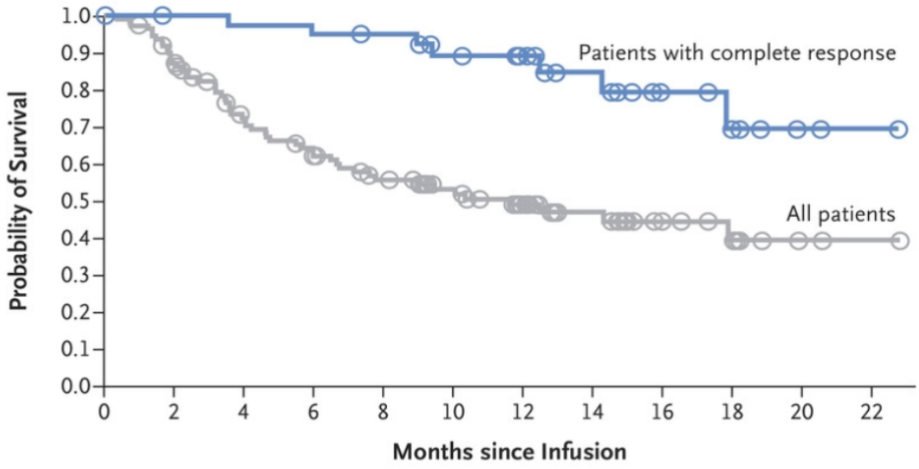


Source : Schuster *et al.*, 2017b.

Dans l'étude JULIET, le TRG était de 51,6 % [IC 95 % : 41,0-62,8], 39,8 % des patients ayant obtenu une réponse complète et 11,7 % une réponse partielle selon l'analyse *per protocol*. L'analyse en intention de traiter donne un TRG de 33,9 % [IC 95 % : 26,8-41,7]. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte à la date de clôture des données (tableau 6). Cependant, 32,6 % des patients évaluables ont maintenu le TRG à 6 mois, et 29,3 % avec une réponse complète. Selon l'analyse *per protocol*, la durée médiane de survie globale a été estimée à 11,7 mois [IC 95 % : 6,6-NE] chez les 111 patients qui ont reçu le tisagenlecleucel alors qu'elle n'a pas été atteinte chez les patients qui ont obtenu une réponse complète (figure 6). La durée médiane de survie sans progression a quant à elle été évaluée à 2,9 mois [IC 95 % : 2,2-4,2]; elle n'a pas été atteinte chez les patients qui ont répondu au traitement (figure 7). Selon l'analyse en intention de traiter, la durée médiane de survie globale a été estimée à 8,2 mois [IC 95 % : 5,8-11,7] et la durée médiane de survie sans progression à 4,4 [IC 95 % : 3,6-5,1] (tableau 6). Le taux de survie globale à 12 mois a été évalué à 49 % chez les patients qui ont reçu le tisagenlecleucel et à 95 % chez ceux qui ont obtenu une réponse complète. La probabilité de survie sans progression a été estimée à 37,5 % à 6 mois et à 33,7 % à 12 mois. [redacted] patients ont commencé une autre thérapie antinéoplasique à la suite de l'infusion du

tisagenlecleucel; aucun n'a reçu de greffe à la date de clôture des données (8 décembre 2017) [Borchmann *et al.*, 2018; EMA, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Novartis, 2017b; Schuster *et al.*, 2017b].

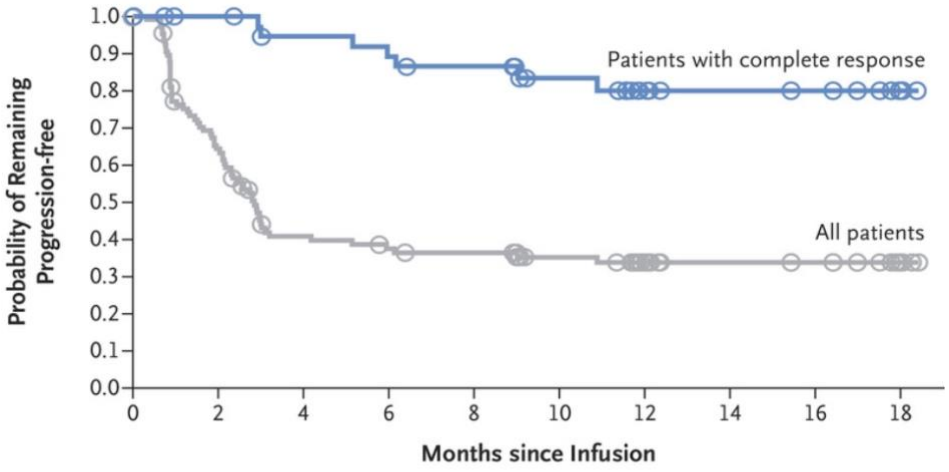
Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients traités dans l'étude JULIET (N =111)



No. at Risk																					
Patients with complete response	40	40	40	40	39	39	38	38	37	36	30	29	23	16	16	12	9	9	7	3	2	1	1
All patients	111		94		71		60		50		40		28		19		11		8		2		1

Sources : Borchmann *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2018.

Figure 7 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients traités dans l'étude JULIET (N =111)



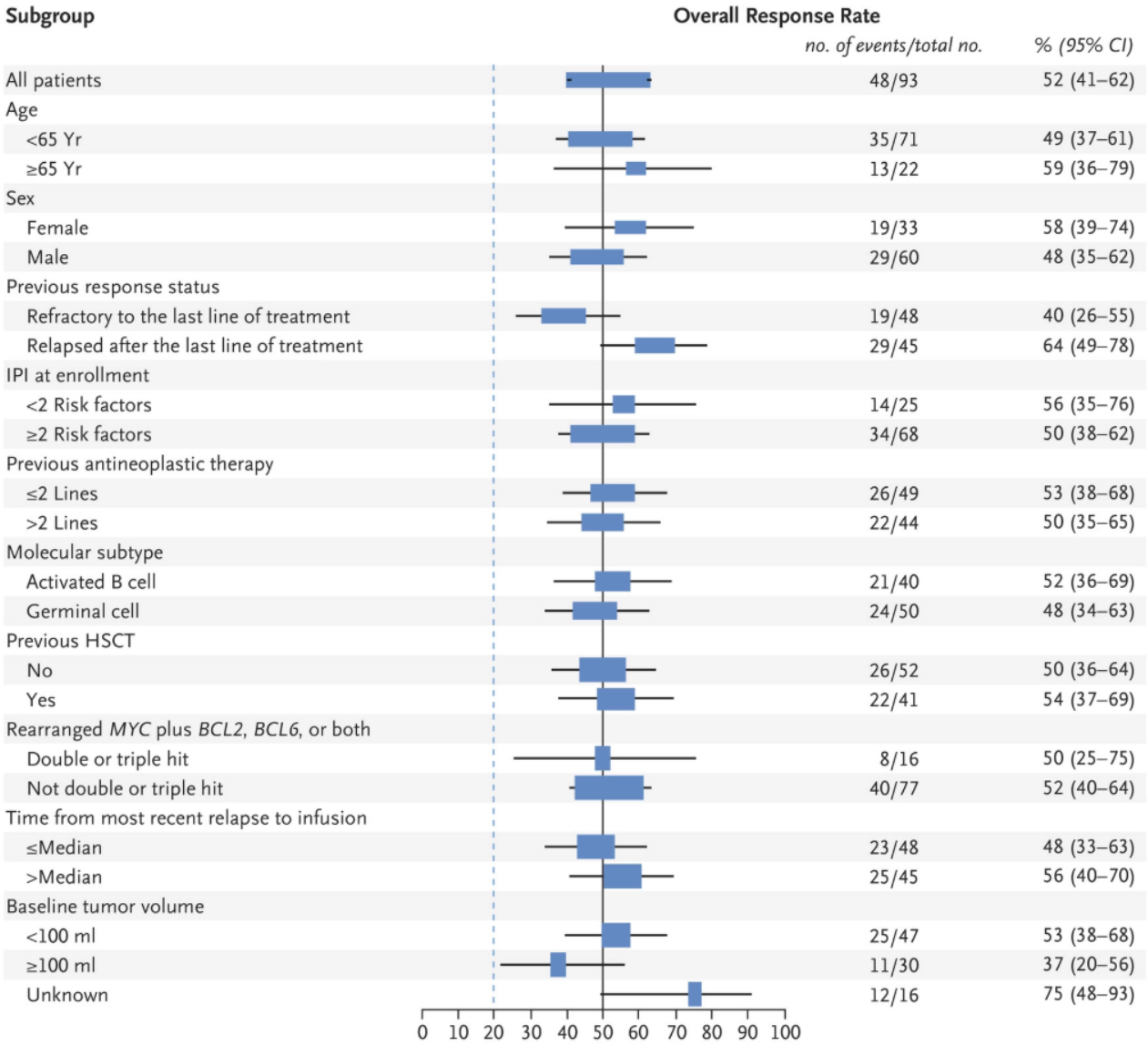
No. at Risk																		
Patients with complete response	40	39	39	36	35	35	33	31	31	29	24	23	15	9	9	9	8	7	2
All patients	111		65		38		34		32		25		16		10		9		3

Sources : Borchmann *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2018.

Soulignons que le TRG rapporté en *per protocol* tient compte des données issues de 84 % des patients traités (n = 93)[19]; la survie globale et la survie sans progression tiennent compte des données issues de tous les patients traités (n = 111).

Une analyse exploratoire montre que le TRG semble être peu tributaire des facteurs pronostiques tels que l'IPI, les sous-types moléculaires et histologiques de la maladie, l'ethnicité ainsi que l'histoire de la maladie (nombre de traitements antérieurs, greffe antérieure, délai entre la rechute et l'infusion du tisagenlecleucel) (figure 8).

Figure 8 Taux de réponse global rapporté selon le sous-groupe d'analyse*



* Date de clôture : 8 mars 2017
Source : Schuster *et al.*, 2018.

19. Patients qui ont reçu le tisagenlecleucel et qui ont eu un suivi d'au moins 3 mois ou qui sont sortis de l'étude.

Néanmoins, deux facteurs semblent avoir un impact défavorable sur la réponse tumorale : la charge tumorale (TRG : 37 % [IC 95 % : 20-56]) chez les 11 patients qui avaient une charge tumorale initiale de 100 ml ou plus et le statut réfractaire de la maladie (TRG : 40 % [IC 95 % : 26-55]; n = 19). La portée de ces résultats reste limitée étant donné le faible nombre de patients évalués [Schuster *et al.*, 2018].

4.3 Innocuité du tisagenlecleucel

4.3.1 Décès observés à la suite de l'infusion du tisagenlecleucel

La thérapie avec le tisagenlecleucel induit des événements indésirables (EI) aigus que l'on peut contrôler avec une prise en charge adéquate, selon les experts consultés. Cependant, des événements fatals dus à la progression du LDGCB, attribuables à d'autres causes ou qui ont engagé le pronostic vital des patients ont été observés après l'infusion du tisagenlecleucel (tableau 7). Aucun décès n'a été directement attribuable à l'administration du tisagenlecleucel.

Tableau 7 Décès survenus à la suite de l'infusion du tisagenlecleucel

CAUSE DU DÉCÈS	A2101J (LDGCB, N = 14) n, (%)	JULIET (C2201, N = 111) n, (%) Date de clôture : 8 déc. 2017
Décès après l'infusion du tisagenlecleucel	0	[redacted]
Dans les 30 jours après l'infusion	0	3 (2,7)
LDGCB	0	3 (2,7)
Plus de 30 jours après l'infusion	0	[redacted]
LDGCB	0	42 (37,8)
Syndrome de défaillance multiple des organes	0	[redacted]
Hémorragie cérébrale	0	[redacted]
Hémorragie ulcéreuse duodénale	0	[redacted]
Infection	0	[redacted]
Carcinome neuroendocrine	0	[redacted]
Hémorragie pulmonaire	0	1 (0,9)
Choc septique	0	1 (0,9)
Insuffisance rénale chronique	0	1 (0,9)

Sigle : LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B
Sources : EMA, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b.

Plus de 40 % (45/111) des patients qui ont reçu le tisagenlecleucel sont décédés des suites de leur maladie. Dans l'étude A2101J, aucun décès n'est survenu chez les patients atteints d'un LDGCB r/r qui ont reçu le tisagenlecleucel [Schuster *et al.*, 2017b].

4.3.2 Autres événements indésirables

Les EI survenus au cours des études ont été répertoriés selon les classifications MedDRA version 20.1 et CTCAE version 4.03 (annexe C-1)[20].

Les EI les plus fréquemment observés (chez au moins 25 % des patients) ont été le syndrome de relargage des cytokines (57,7 %), l'anémie (47,7 %), la pyrexie (35,1 %), la diminution du compte des neutrophiles (34,2 %), des plaquettes et des globules blancs (33,3 %), la diarrhée (31,5 %), les nausées (28,8 %), l'hypotension (26,1 %) et la fatigue (25,2 %) [EMA, 2018; Novartis, 2017a].

EI d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier observés dans les deux essais cliniques sont présentés dans le tableau 8. Il est à noter que les événements rapportés dans l'étude A2101J concernent les patients atteints de LDGCB et ceux atteints d'un lymphome folliculaire (n = 28).

Tableau 8 Incidence des événements indésirables d'intérêt particulier possiblement associés au traitement avec le tisagenlecleucel, survenus dans les 8 semaines post-infusion

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE	A2101J	JULIET (C2201) Date de clôture : 8 déc. 2017
Tous les EI (grade ≥ 3), n (%)	101 (20,1)*	96 (86)
EI d'intérêt particulier (grade 3 ou 4), n (%)		
SRC	5 (18)	24 (21,6)
Infections	8 (28,6)	22 (19,8)
Neutropénie fébrile	3 (11)	16 (14,4)
Neurotoxicité	3 (11)	13 (11,7)
SLT	-	1 (0,9)

*Les EI sont rapportés en nombre d'événements et non par pourcentage de patients.
Sigles : EI : événement indésirable; SLT : syndrome de lyse tumorale; SRC : syndrome de relargage des cytokines.
Sources : EMA, 2018; Schuster *et al.*, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b.

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

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

Le syndrome de relargage des cytokines a été observé chez plus de la moitié des patients dans les deux études (A2101J : 57 %; JULIET : 57,7 %); 18,0 % et 21,6 % des patients ont expérimenté un syndrome de relargage des cytokines sévère (grade 3 ou 4 selon le système de classification UPenn de l'Université de Pennsylvanie[21]) dans les études A2101J et JULIET, respectivement. La majorité des événements sont survenus durant la première semaine suivant l'infusion du tisagenlecleucel (médiane de 3 jours; étendue : 1-9) au cours de l'étude JULIET; la durée médiane des épisodes a été de 7 jours (étendue : 2-30 jours). Aucun syndrome de relargage des cytokines ne s'est manifesté au-delà de huit semaines après l'administration du traitement. Le tocilizumab, un inhibiteur de l'interleukine 6, a été administré à 26,6 % des patients qui ont présenté un syndrome de relargage des cytokines [EMA, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b].

D'autres EI d'intérêt particulier de grades 3 et 4, qu'ils soient liés ou non au tisagenlecleucel, ont été observés tels que des infections dont des septicémies (A2101J : 8 événements; JULIET : 29,3 %[22] des patients); des événements neurologiques tels que des encéphalopathies, des cas de syndrome confusionnel et de délire (A2101J : 11 %; JULIET : 12 % des patients); des cas de neutropénie fébrile (A2101J : 11 %; JULIET : 14 %); un syndrome de lyse tumorale (A2101J : 0; JULIET : 0,9 %); et des cytopénies non résolues à 28 jours (A2101J : non rapporté; JULIET : 21 %) [EMA, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017b].

La majorité des événements neurologiques sont survenus dans les huit semaines suivant l'infusion du tisagenlecleucel et ils ont été transitoires [Novartis, 2017a].

La cytopénie (définie comme une diminution cliniquement significative des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs) survient fréquemment chez les patients atteints d'un LDGCB r/r. Elle peut être due à l'évolution de la maladie sous-jacente, à la chimiothérapie lymphodéplétive, aux traitements antérieurs (chimiothérapie, radiothérapie, greffe de CSH) ou au traitement avec le tisagenlecleucel. Des cas de cytopénie prolongée (non résolus après 28 jours) de grades 3 et 4 et liés au tisagenlecleucel ont été observés chez [redacted] des patients de l'étude JULIET. Elles pouvent mener à des infections et requierent une prise en charge des symptômes à l'aide d'injections mensuelles d'immunoglobulines. Aucun décès associé à un épisode infectieux lié à une cytopénie prolongée n'a été rapporté [Novartis, 2017a; Novartis, 2017b].

---

21. Grade 1 : réactions légères, par exemple des réactions nécessitant le traitement des symptômes; grade 2 : réactions modérées, par exemple des réactions nécessitant l'administration de thérapies par voie intraveineuse; grade 3 : réactions sévères, par exemple des réactions nécessitant l'administration de doses faibles de vasopresseurs ou une supplémentation en oxygène; grade 4 : réactions potentiellement mortelles, par exemple celles nécessitant l'usage des vasopresseurs à fortes doses ou une intubation; grade 5 : le décès.
22. Date de clôture : 8 mars 2017.

4.3.3 Persistance des cellules CAR-T et risque cancérogène

Les patients ont été évalués tous les trois mois après l'administration du tisagenlecleucel afin de mesurer la persistance des cellules CAR-T et de détecter la présence potentielle de lentivirus compétents pour la réplication (LCR). La durée médiane du suivi des patients était de 28,6 mois (étendue : 7,7-37,9) pour l'étude A2101J et de 13,9 mois (étendue : 0,1-26,2) pour l'étude JULIET. Le transgène CAR a pu être détecté dans le sang périphérique par PCR (*polymerase chain reaction*) quantitative en temps réel jusqu'à 693 jours chez les patients de l'étude JULIET qui ont obtenu une réponse complète [Borchmann *et al.*, 2018; Novartis, 2017a]. Ces données doivent être interprétées avec prudence, car elles dépendent de la durée du suivi.

Aucun événement de LCR ni de transformation maligne des cellules CAR-T n'a été rapporté à la suite de l'administration du tisagenlecleucel, que ce soit chez les patients atteints de LDGCB r/r ou chez ceux atteints de LLA r/r [Novartis, 2017a].

Des analyses réalisées lors de la phase de développement du tisagenlecleucel indiquent qu'il n'y aurait pas de sites préférentiels d'intégration du vecteur lentiviral, d'immortalisation induite par le vecteur ou d'expansion clonale des cellules CAR-T [Novartis, 2017b]. Toutefois, le risque d'apparition de cancers secondaires n'étant pas totalement exclu, une étude de pharmacovigilance portant sur des patients qui ont été traités dans le cadre des essais cliniques (étude A2205B) et un registre des patients traités après la commercialisation de la thérapie (étude B2401) sont prévus. La collecte des données sera faite sur une période de 15 ans.

4.3.4 Immunogénicité

L'immunogénicité humorale du tisagenlecleucel a été déterminée en mesurant le taux d'anticorps anti-CAR19 murin (anti-CAR19m) sérique avant et après l'administration du traitement. La majorité des patients (91,4 % des patients de l'étude JULIET) présentaient des taux d'anticorps anti-CAR19m avant l'infusion; la présence d'anticorps anti-CAR19m induits par le traitement n'a été observée que chez 5 % des patients. Les anticorps préexistants ne semblent pas avoir eu d'impact sur l'expansion du tisagenlecleucel ($r^2 = 0,008$). Par ailleurs, la présence d'anticorps anti-CAR19m préexistants et induits ne semble pas avoir compromis l'efficacité clinique du tisagenlecleucel à trois mois. Il n'y a aucune relation entre les taux d'anticorps anti-CAR19m et la survenue du syndrome de relargage des cytokines et d'événements neurologiques ($r^2 < 0,001$) [Mueller *et al.*, 2018].

4.4 Impact sur la qualité de vie

4.4.1 Qualité de vie liée à la santé : résultats de l'étude JULIET

Deux questionnaires ont été utilisés pour mesurer la qualité de vie des patients atteints de LDGCB r/r :

- le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym) qui comprend un instrument de mesure général (FACT-G) de 27 items répartis dans 4 sous-échelles et un module spécifique Lym de 16 items;
- le *Short Form Health Survey* (SF-36 v2), instrument de mesure général comportant 8 sous-échelles. Un score global pour la composante physique et pour la composante mentale est calculé.

Les résultats relatifs à la qualité de vie rapportés par les patients qui ont reçu le tisagenlecleucel sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 Scores moyens de FACT-Lym et du SF-36 avant et après l'infusion du tisagenlecleucel chez les patients qui ont répondu au traitement

INSTRUMENT DE MESURE DE LA QUALITÉ DE VIE	PATIENTS TRAITÉS AVEC LE TISAGENLECLEUCEL	
	Score moyen base (N = 76)	ΔScore moyen à 3 mois (N = 31-32)*
Sous-échelle du FACT-Lym		
Sous-échelle Lym	44,2	2,4
FACT-Lymphoma TOI	81,4	**6,3**
Total FACT-Lymphoma	121,1	**8,8**
Total FACT-G	77,4	**5,8**
Composantes du SF-36		
Douleur physique	69	2,2
Santé générale	53,7	**9,6**
Santé mentale	73,7	- 2,2
Capacité physique	65,8	**3,3**
Limitations - santé émotionnelle	77,3	- 2,3
Limitations - santé physique	55,1	**4,0**
Bien-être social	69,9	2,0
Vitalité	52,6	**4,9**
Composante physique	43,9	2,9
Composante mentale	48,6	- 0,9

*Les résultats présentés concernent 31 patients pour le score total des sous-échelles FACT-G et FACT-Lym. Pour toutes les autres échelles, 32 patients ont été évalués au temps zéro et à 3 mois.

Sigles : FACT-Lym : *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*; SF-36 : *Short-Form 36*; TOI : *trial outcome.*

Source : EMA, 2018; Maziarz *et al.*, 2017.

On observe des différences cliniquement significatives entre les scores des sous-échelles FACT-Lym, FACT-G et FACT-TOI (*Trial Outcome Index*); les différences cliniquement significatives sont définies à l'annexe C-1. Une amélioration cliniquement significative est également observée avec les scores du SF-36 pour les composantes qui mesurent l'état de santé général, la capacité physique, les limitations liées à la santé physique et la vitalité [EMA, 2018; Novartis, 2017a].

Il est à noter que le nombre de patients interrogés diminue de 58 % au cours du suivi (n = 76 au temps 0; n = 32 à 3 mois), ce qui limite la portée des résultats. De plus, le suivi n'est que de trois mois.

4.5 Perspective des patients

Les patients qui ont reçu un traitement de type CAR-T ont dit avoir choisi cette option parce qu'ils avaient épuisé tous les autres lignes de traitements disponibles. Ils ont rapporté être en rémission, et certains ont ajouté qu'il était plus facile de gérer les complications associées au tisagenlecleucel que celles liées à la greffe. En revanche, pour d'autres, le traitement s'est avéré très difficile à supporter. Certains patients consultés ont

indiqué que la thérapie n'avait pas réellement eu d'effet négatif sur leur qualité de vie, et que le fait d'être en rémission surpassait les effets indésirables vécus. Au sujet des événements indésirables, les patients ont rapporté des situations allant de l'absence de complications à la survenue d'événements indésirables fréquents (neutropénie, perte d'appétit). Certains ont mentionné avoir connu de graves problèmes de peau ainsi que des hospitalisations pour le traitement d'infections ou d'épisodes de syndrome de relargage des cytokines dont la gravité allait de faible à sévère. Par ailleurs, d'autres ont indiqué qu'ils recommandaient le traitement de type CAR-T à tout patient atteint d'un LDGCB r/r. Pour leur part, les quelques patients consultés qui n'avaient pas expérimenté le traitement et leurs proches ont indiqué qu'ils seraient prêts à l'essayer et à en tolérer les effets indésirables potentiels, et ce, même si la réponse tumorale était de courte durée et que leur maladie devenait récidivante ou réfractaire par la suite.

4.6 Valeur thérapeutique du tisagenlecleucel

4.6.1 Validité interne et externe des études

L'évaluation de la valeur thérapeutique du tisagenlecleucel est difficile à réaliser; elle est limitée par le devis des études qui sont sans comparateur et qui présentent des données sur des échantillons de petite taille, avec un court suivi (validité interne). De plus, certaines caractéristiques du déroulement des études peuvent potentiellement introduire un biais de confusion. En effet, le moment où le statut de la maladie a été évalué au début de l'étude n'est pas précisé (après la chimiothérapie de transition ou après la lymphodéplétion). Par ailleurs, les chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion comprennent des composés actifs qui sont traditionnellement utilisés pour traiter les cas de LNH[23]. Aussi, l'ampleur et la durée de la réponse mesurées à la suite de l'administration du tisagenlecleucel pourraient être attribuables à un effet combiné du tisagenlecleucel, de la chimiothérapie de transition ou de la lymphodéplétion. Selon le rapport de l'EMA, un TRG de 20,6 % [IC 95 % : 13,2-29,7] a été observé chez les patients qui ont eu une chimiothérapie de transition et dont le statut de la maladie a été évalué avant l'administration du tisagenlecleucel [EMA, 2018]. Un effet additif ou synergique entre la chimiothérapie de transition et le tisagenlecleucel ne peut donc être exclu.

Selon le groupe d'experts consulté, les caractéristiques des patients qui ont participé aux études A2101J et JULIET sont similaires à celles des patients du Québec atteints de LDGCB r/r, à l'exception de leur score ECOG (validité externe). En effet, une proportion non négligeable d'entre eux ont un score ECOG supérieur ou égal à 2. Seuls les patients atteints de LDGCB r/r qui ont une bonne performance physique (ECOG de 0 ou 1) seraient admissibles à recevoir la thérapie avec le tisagenlecleucel si les critères d'inclusion respectés lors des essais cliniques étaient appliqués dans la pratique clinique.

Une approche par comparaison indirecte naïve est proposée afin d'évaluer les avantages cliniques de la thérapie avec le tisagenlecleucel par rapport aux chimiothérapies de troisième intention couramment administrées au Québec pour traiter le LDGCB r/r. Deux études de prolongation de l'essai clinique CORAL et la méta-analyse SCHOLAR-1 (voir la

23. Société canadienne du cancer (SCC). Lymphome non hodgkinien [site Web]. Disponible à : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/treatment/chemotherapy/?region=on (consulté le 15 octobre 2016).

section 2.2) sont examinées [Van Den Neste *et al.*, 2017; Van Den Neste *et al.*, 2016; Crump *et al.*, 2014]. Les caractéristiques de base des patients inclus dans ces études ainsi que les résultats sur l'efficacité clinique (TRG et survie globale) sont présentés dans le tableau 10 et comparés à ceux des études JULIET et A2101J. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients qui ont participé à ces études sont détaillés à l'annexe C-1.
La méthode de comparaison naïve présente des limites importantes. Ainsi, les conclusions qui en découlent doivent être interprétées avec prudence.

Précisons que l'évaluation de la réponse au traitement dans les études SCHOLAR-1, CORAL et A2101J s'appuie sur les critères définis en 1999 par l'International Working Group, alors que l'étude JULIET applique les critères de Lugano. La définition de la survie globale varie selon les études[24]. Par ailleurs, plus du quart des patients de l'étude SCHOLAR-1 présentaient un score ECOG supérieur ou égal à 2; plus du quart des membres de la cohorte n'ont reçu qu'un seul traitement antérieur. Selon l'indication reconnue par Santé Canada pour le traitement du LDGCB r/r, ces patients n'auraient pas pu bénéficier de la thérapie avec le tisagenlecleucel. Dans les deux études d'extension de l'essai CORAL, ni le stade de la maladie ni le score ECOG des patients ne sont rapportés. Il est donc difficile d'affirmer que ces cohortes de patients sont similaires à celle de l'étude JULIET.

Fait important à souligner, selon l'avis des experts consultés, un biais de sélection des patients est apparu au cours de l'étude JULIET du fait que seuls les patients qui ont survécu jusqu'à fin de l'étape de production des cellules CAR-T ont pu recevoir le traitement. Ce biais de sélection attribuable au délai de production des cellules CAR-T favorise la thérapie avec le tisagenlecleucel, car les patients qui ont une forme plus agressive de la maladie deviennent inaptes à recevoir le traitement alors que ce profil de patients est inclus dans les études dont on a tenu compte pour la comparaison indirecte (SCHOLAR-1, études de prolongation de CORAL).

Une évaluation de la valeur thérapeutique du tisagenlecleucel par comparaison indirecte ajustée avec l'étude SCHOLAR-1 a été soumise par le fabricant, mais elle n'a pas été retenue. L'ajustement selon le sexe, le diagnostic, l'IPI et le statut réfractaire de la maladie a entraîné l'exclusion de 28 % (37/111) des patients de l'étude JULIET. Il est à noter que l'ajustement selon le nombre de traitements antérieurs et le statut de greffe n'a pas pu être effectué en raison de données manquantes dans l'étude SCHOLAR-1, concernant environ 22 % des patients [Novartis, 2017b]. Selon les données du fabricant, l'analyse par comparaison indirecte aurait un impact marginal sur la survie globale (données confidentielles) [Novartis, 2017a]. La survenue d'une rechute moins d'un an après le diagnostic est un facteur de mauvais pronostic important qui influe sur le taux de réponse. Cependant, cette donnée n'est disponible ni dans les études JULIET et A2101J ni dans les études choisies pour la comparaison.

24. Dans l'étude CORAL, la survie globale est définie comme étant le délai entre la date de la récidive post-AGCS et la date du décès, quelle qu'en soit la cause [Van Den Neste *et al.*, 2017] ou comme le délai entre la date où le patient a été retiré de l'étude et la date de son décès [Van Den Neste *et al.*, 2016]. Dans l'étude SCHOLAR-1, la survie globale a été calculée à partir de la date de la mesure des covariables (IPI, ECOG, stade de la maladie, nombre de traitements antérieurs) ou du début de la thérapie de sauvetage jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause [Crump *et al.*, 2017].

Tableau 10 Principales études qui ont évalué les résultats de patients atteints d'un LDGCB r/r à la suite de plus de deux thérapies systémiques

PARAMÈTRE CLINIQUE	CORAL (patients retirés de l'étude; N = 203)	CORAL (sous-groupe de patients; N = 75)	SCHOLAR 1 (N = 623)	JULIET (N = 165) Date de clôture : 8 déc. 2017	A2101J (LDGCB; N = 23)
Patients évaluables, n	166	75	523	111	14
Référence	Van Den Neste *et al.*, 2016	Van Den Neste *et al.*, 2017	Crump *et al.*, 2017	Borchmann *et al.*, 2018; Novartis, 2017a; Schuster *et al.*, 2017a	Schuster *et al.*, 2017b
Caractéristiques des patients	▪ Âge médian : 55 ans (19–65) ▪ Hommes : 61,1 % ▪ Tx de 2e intention (CORAL) R-DHAP : 46,3 % R-ICE : 53,7 % ▪ IPI au retrait de CORAL (n = 115) 0-1 : 30,4 % ≥ 2 : 69,6 % ▪ Greffe pré-Tx 3e intention : 0 % ▪ Tx 3e intention (n = 166) : ICE-*like* : 18,5 % DHAP-*like* : 18,0 % Gemcitabine* : 13,8 % Dexa-BEAM : 9 % CHOP-*like* : 8,4 % Divers† : 31,9 %	▪ Âge médian : 56 ans (21-68) ▪ Hommes : 68 % ▪ 100 % rechute post-AGCS ▪ Tx d'entretien post-AGCS rituximab : 49,3 % observation : 45,3 % ▪ IPI à la 2e récidive 0-2 : 71,6 % > 2 : 28,4 % ▪ Admissibilité Tx 3e intention : n = 75 ICE-*like* : 17,3 % DHAP-*like* : 24,0 % Gemcitabine * : 28,0 % CHOP-*like* : 13,3 % Divers† : 17,3 %	▪ Âge médian : 55 ans (19-81) ▪ Hommes : 64 % ▪ ECOG 0-1 : 73 % ▪ Stade III/IV : 72 % ▪ IPI 0-1 : 25 % 2 : 24 % ≥3 : 33 % ▪ Maladie réfractaire au Tx 1e intention : 28 % 2e intention : 50 % ▪ Récidive ≤ 12 mois post-AGCS : 22 % ▪ Tx antérieurs 1 : 28 % 2 -3 : 49 % ≥ 4 : < 1 %	▪ Âge médian : 56 ans (22-76) ▪ Hommes : 61 % ▪ ECOG 0-1 : 100 % ▪ Stades III/IV : 75,7 % ▪ Greffe antérieure : 49 % ▪ IPI 0-1 : 28 % ≥2 : 72 % ▪ Tx antérieurs, médiane (étendue) : 3 (1-6) ▪ Maladie réfractaire : 55 %	▪ Âge médian : 58 ans (25-77) ▪ Hommes : 79 % ▪ ECOG 0-1 : 100 % ▪ Stades III/IV : 64 % ▪ IPI : n.r. ▪ Greffe antérieure : 50 % ▪ Tx antérieurs, médiane (étendue) : 3 (1-8) ▪ Maladie réfractaire : 86 %
Évaluation de la réponse tumorale, % (IC 95 %)	▪ **TRG** : 39 RC/RCnc : 27 RP : 12 ▪ Taux de greffe : 27,6 % AGCS; 4 % alloCSH	▪ **TRG** : 44 RC/RCnc : 32 RP : 12 ▪ Taux de 2e greffe : 4,0 % AGCS; 17,6 % alloCSH	▪ **TRG** : 26 (21-31) RC/RCnc : 7 (3-15) RP : 18 (13-23) Réfr. 1e int. : 20 (11-34) Réfr. 2e int. : 26 (17-39) Réc. post-AGCS : 34 (24-45) ▪ Taux d'AGCS : 27 %	▪ **TRG** **: 51,6 (41-62) RC : 39,8 RP : 11,8 Réfr. : 40 (26-50) Réc. : 64 (49-78) **TRG (ITT)****: 34 (27-42) ▪ Taux d'AGCS : RC : 0 % RP : 0,9 %	▪ **TRG** (3mois) : 50 (23-77) RC (6 mois) : 43 (18-71) RP : n.r. ▪ AGCS, % : RC : 0 RP : n.r.

PARAMÈTRE CLINIQUE	CORAL (patients retirés de l'étude; N = 203)	CORAL (sous-groupe de patients; N = 75)	SCHOLAR 1 (N = 623)	JULIET (N = 165) Date de clôture : 8 déc. 2017	A2101J (LDGCB; N = 23)
Paramètres cliniques secondaires	▪ **Médiane de la SG**, mois (intervalle) Pop. totale : 4,4 (3,4–5,9) RC/RCnc : 63,6 (15,5–NA) RP : 11,7 (2,6–15,2) Greffé : 11,1 (8,3-19,5) Non greffé : 3,3 (2,7-4,2) ▪ **SG à 1 an**, % (IC 95 %) Pop. totale : 23,0 (16,8–29,8) RC/RCnc : 70,0 (50,5–83,1) RP : 44,4 (22,2–64,6) Avec greffe : 41,6 (26,7–55,8) Sans greffe : 16,3 (10,3–23,5)	▪ **Médiane de la SG**, mois (intervalle) Pop. totale : 10,0 (6,6–12,6) RC/RCnc : 37,7 (17,4–NA) RP : 10,0 (2,3–NA) Greffé : 17,4 (7,3–NA) Non greffé : 8,0 (5,8–10,6) ▪ **SG à 1 an**, % (IC 95 %) Pop. totale : 39,1 (0,9–55,2) RC/RCnc : 90,5 (7,3–55,2) RP : 44,4 (2,3–45,8) Greffé : 68,2 (0,9–49,2) Non greffé : 31,2 (4,8–55,2)	▪ **Médiane de la SG**, mois (IC 95 %) Pop. totale : 6,3 (5,9-7,0) Réfr. 1e int : 7,1 (6,0-8,1) Réfr. ≥ 2e int : 6,1 (5,2-7,0) Réc. post-AGCS : 6,2 (5,2-7,6) ▪ **SG à 1 an**¶, % (IC 95 %) Pop. totale : 28 (25–32) Réfr. 1e int : 29 (22-36) Réfr. ≥ 2e int : 26 (22-31) Réc. post-AGCS : 32 (24-41) ▪ **SG à 2 ans**¶, % (IC 95 %) Pop. totale : 20 (16–23) Réfr. 1e int : 24 (18-30) Réfr. ≥ 2e int : 17 (13-22) Réc. post-AGCS : 19 (12-27)	**Médiane de la SG**, mois (IC 95 %) Pop. totale : 11,7 (6,6-NA) ▪ **SG à 6 mois**, % (IC 95 %) Pop. totale : [redacted] ▪ **SG à 1 an**, % (IC 95 %) Pop. totale : 49 (38,5–58,7)	▪ **Médiane de la SG**, mois (IC 95 %) Pop. totale : 22,2 (n.r)

* La gemcitabine était principalement combinée à la vinorelbine, l'oxaliplatine, la dacarbazine ou le cyclophosphamide.

† Ces traitements incluent le lénalidomide, la vincristine, la bléomycine, la fludarabine, la bendamustine, en monothérapie ou combinaisons variées.

‡ L'étude originale compare l'efficacité et l'innocuité des protocoles (R)-GDP et (R)-DHAP comme traitement de 2e intention.

§ L'étude originale compare l'efficacité et l'innocuité des protocoles R-ICE et R-DHAP comme traitement de 2e intention.

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

** TRG évalué chez les 93 patients qui ont reçu le tisagenlecleucel au moins 3 mois avant la date de clôture des données. Le TRG en ITT est évalué chez les patients qui ont reçu le tisagenlecleucel et les patients enrôlés qui sont sortis de l'étude avant de recevoir l'infusion.

Sigles, acronymes et abréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches; alloCSH : allogreffe de cellules souches; CHOP : cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone; dexa-BEAM : dexaméthasone/ carmustine/ étoposide/ cytarabine/ melphalan; DHAP : dexaméthasone/cisplatine/cytarabine; IA/MC; IC : intervalle de confiance; ICE : ifosfamide/carboplatine/étoposide; int. : intention; IPI : index pronostique international; ITT : intention de traiter; NA : non atteinte; pop. : population; n.r. : non rapporté; R : rituximab; RC : réponse complète; RCnc : réponse complète non confirmée; réc. : récidive; réfr. : réfractaire; RP : réponse partielle; TRG : taux de réponse global; Tx : traitement.

4.6.2 Interprétation des données cliniques

Bien que les données portant sur le tisagenlecleucel proviennent d'études non comparatives de faible niveau de preuve, les experts estiment que leur devis est acceptable étant donné l'absence de traitement de troisième intention standard et efficace. La taille de l'échantillon de l'étude pivot JULIET apparaît suffisante pour évaluer l'efficacité du tisagenlecleucel chez des patients qui présentent une forme agressive de LDGCB; la durée du suivi des patients est courte et les résultats observés devraient être confirmés à plus long terme.

La réponse tumorale mesurée par le TRG (JULIET : 52 %; A2101J : 50 %, selon une analyse *per protocol*) est jugée importante chez ces patients qui présentent un stade avancé de la maladie. Les taux de réponse apparaissent plus faibles avec une analyse en intention de traiter (JULIET : 34 %; A2101J : donnée non rapportée). Néanmoins, la réponse est survenue rapidement (dès les trois premiers mois suivant l'administration du traitement) et elle a été durable (médiane non atteinte, suivi médian de 13,9 mois pour JULIET et de 28,6 mois pour A2101J). Les résultats de l'étude A2101J ont montré que la réponse au traitement peut se maintenir dans le temps (médiane : 22,2 mois) en l'absence d'un traitement ultérieur. Néanmoins, les données sur la survie globale demeurent immatures, avec des taux estimés de 62 % à 6 mois et de 49 % à 1 an dans l'étude JULIET, et l'ampleur de la réponse au traitement reste difficile à évaluer (absence de comparaison directe). Il est à noter qu'au cours de l'étude JULIET, près de la moitié des patients qui ont reçu le tisagenlecleucel sont décédés, la majorité à la suite de la progression de leur maladie (en date du 8 décembre 2017).

Sur le plan de l'innocuité, l'étude JULIET a montré que tous les patients qui ont été traités avec le tisagenlecleucel ont eu des EI, la majorité étant de grade 3 ou plus. Le syndrome de relargage des cytokines a été fréquemment observé avec les immunothérapies cellulaires quelles qu'elles soient. La proportion de patients atteints (environ 20 %) était similaire dans les deux études, JULIET et A2101J. La forme sévère de ce syndrome peut être prise en charge grâce à un traitement avec le tocilizumab et elle requiert l'admission du patient aux soins intensifs. Les patients qui présentent des événements neurologiques sévères (grade 3 et plus) doivent également faire l'objet d'une surveillance étroite aux soins intensifs.
Une autre complication possible est l'aplasie des cellules B prolongée, qui peut mener à des infections. Aucun décès lié à la thérapie avec le tisagenlecleucel n'a été rapporté.

4.6.3 Comparaison du tisagenlecleucel avec les chimiothérapies de sauvetage

La comparaison indirecte naïve des études JULIET et A2101J avec les deux études de prolongation de l'essai CORAL et l'étude SCHOLAR-1 semble montrer des TRG plus importants et une réponse plus durable avec le tisagenlecleucel qu'avec les chimiothérapies de troisième intention (tableau 10). Toutefois, cette comparaison comporte plusieurs limites (voir la section 4.6.1), ce qui restreint la portée des conclusions. Le rapport entre les avantages et les risques liés au tisagenlecleucel semble néanmoins favorable à court terme; il devra être réévalué à la lumière de nouvelles données plus robustes.

4.6.4 Incertitudes liées au tisagenlecleucel

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

- La durée de la réponse au tisagenlecleucel sera-t-elle assez longue (plus de 5 ans) pour que cette thérapie puisse être considérée comme curative? Seule une étude avec un suivi à long terme donnera le recul nécessaire pour déterminer si cette thérapie offre une rémission à long terme ou un potentiel de guérison.
- Quel est le pourcentage de patients dont la maladie n'a pas répondu à la thérapie avec le tisagenlecleucel et qui seraient susceptibles de recevoir une autogreffe à la suite d'une chimiothérapie de sauvetage post-CAR-T?
- Quel est le pourcentage de patients qui ont répondu au tisagenlecleucel et qui connaîtront une récidive de la maladie?
- Quelles seront l'efficacité et l'innocuité du tisagenlecleucel à long terme en contexte de soins réel?
- Rappelons que certains patients inclus dans l'étude JULIET n'ont pu recevoir la thérapie avec le tisagenlecleucel en raison d'échecs de fabrication. Les délais et la capacité de fabrication des cellules CAR-T pourront-ils être optimisés davantage afin de traiter plus de patients, le plus rapidement possible?

4.6.5 Perspective des citoyens et des représentants d'associations de patients

Les citoyens se sont questionnés sur les raisons des décès survenus avant l'infusion du tisagenlecleucel, ce qui les a amenés à s'interroger sur l'efficacité que pourrait avoir le traitement si les patients étaient traités plus tôt. De plus, ils se sont dits préoccupés par les incertitudes relatives au traitement (efficacité et innocuité à moyen et long terme inconnues, absence de groupe comparateur), et ce, en dépit du caractère prometteur des résultats.
Les représentants d'associations de patients ont néanmoins rappelé que, compte tenu du contexte de dernier recours, les incertitudes ne sont pas nécessairement l'objet de grandes préoccupations.

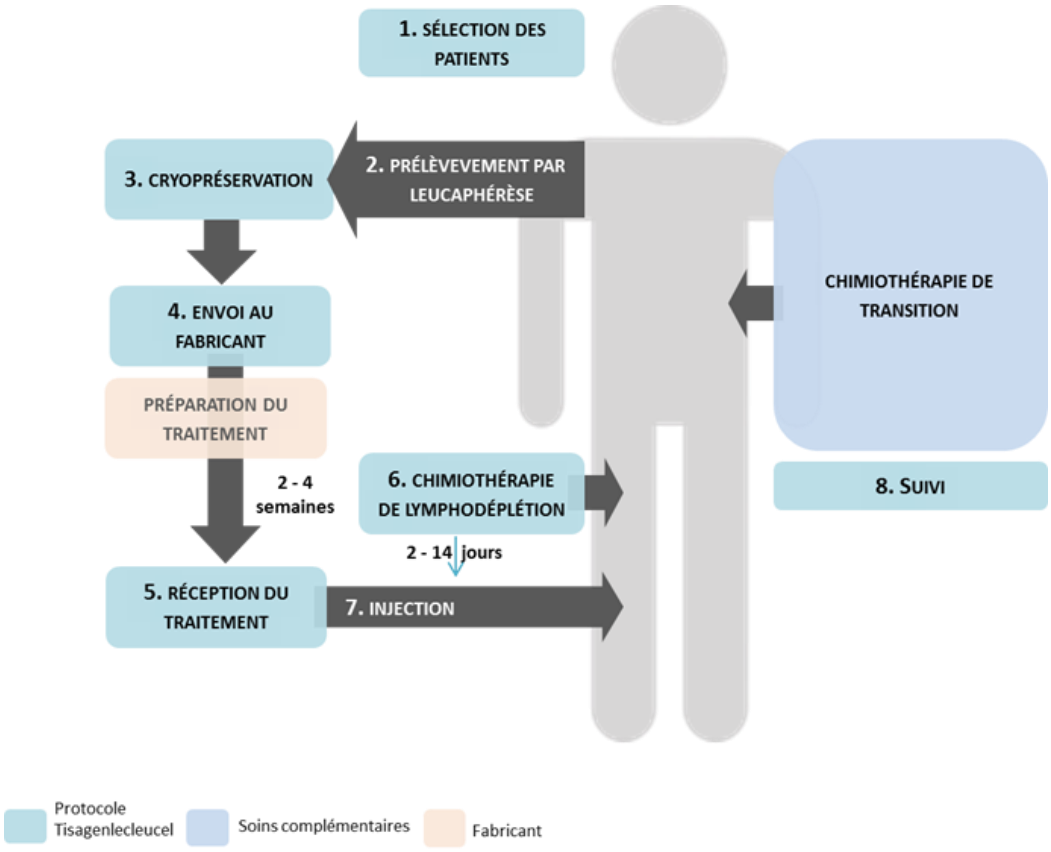
5 COÛT DE LA THÉRAPIE ET EFFICIENCE

5.1 Coûts de l'intervention

Le prix d'un sac de cellules pour la perfusion intraveineuse de tisagenlecleucel soumis par le fabricant est de [redacted] $. Le tisagenlecleucel est administré en une seule dose de 0,6 à 6 x 10^8 cellules CAR-T positifs viables sans égard au poids. Le coût de l'infusion demeure donc le même, peu importe le poids du patient ([redacted] $). Ce coût est supérieur à celui des traitements à base de rituximab administrés à ce stade de la maladie, qui varie de 3 028 $ à 4 510 $ pour 21 jours. Notons que plus d'un cycle de traitement peut être administré avec les comparateurs. Ces coûts sont calculés pour une personne ayant une surface corporelle de 1,73 m^2.

L'usage du tisagenlecleucel requiert une importante mobilisation des ressources en santé. La trajectoire de soins des patients traités avec le tisagenlecleucel est présentée à la figure 9.

Figure 9 Trajectoire de soins des patients atteints de LDGCB r/r traités avec le tisagenlecleucel



Les principales étapes nécessaires à la prise en charge des patients atteints de LDGCB r/r qui sont traités avec le tisagenlecleucel ainsi que leur coût sont détaillés dans le tableau 11.

Tableau 11 Estimation des coûts associés au traitement des patients atteints de LDGCB r/r avec le tisagenlecleucel

ÉTAPE	TRAITEMENT	PROPORTION DE PATIENTS	TYPE DE PRISE EN CHARGE	COÛT
Préparation des cellules CAR-T				
Prélèvement des lymphocytes	Aphérèse	100 %	Ambulatoire	Procédure : 1 229 $
Préparation des cellules, contrôle de la qualité, cryopréservation		100 %	--	Procédure : 243 $
Conditionnement des patients				
Chimiothérapie de transition	R-GDP ou R-DHAP	60 % à 90 %	Ambulatoire	Médicament : 91 $ à 3 028 $ Procédure : 416 $
Chimiothérapie de lymphodéplétion	Fludarabine Cycloph.	92,8 %	Ambulatoire	Médicament : 698 $ Procédure : 624 $
Administration de la thérapie				
	Tisagenlecleucel	100 %	Hospit. 10-14 jours	Traitement : [redacted] $ Hospit. : 14 666 $
Prise en charge des complications				
Syndrome de relargage des cytokines	Tocilizumab (max. : 2 doses)	21,6 %	Unité de soins intensifs 10 jours	Médicament : 1 780 $ Hospit. : 25 535 $
Aplasie cellules B	IVIG (durée médiane de 11 mois)	13 %	Ambulatoire	Traitement : 2 611 $/mois
Suivi de 0 à 2 ans				
Suivi médical	Visites médicales, analyses et procédures	100 %	Ambulatoire	An 1 : ~ 909 $ / mois An 2 : ~170 $ / mois

Sigles, acronyme et abréviations : cycloph. : cyclophosphamide; hospit. : hospitalisation; IVIG : immunoglobulines intraveineuses; max. : maximum; R- DHAP : rituximab-dexaméthasone/ cytarabine/ cisplatine; R-GDP : rituximab-gemcitabine/ dexaméthasone / cisplatine.

Selon les estimations de l'INESSS, le coût de la thérapie avec le tisagenlecleucel, y compris celui des ressources en santé, est estimé à environ [redacted] $ par patient pour la première année (tableau 12).

Tableau 12 Coût moyen associé à l'usage du tisagenlecleucel pour un patient (année 1)

PRINCIPALE ÉTAPE	COÛT ($)
Prétraitement*	5 447
Administration du tisagenlecleucel	[redacted]
Hospitalisation associée au tisagenlecleucel	14 666
Effets indésirables**	16 970
Suivi†	10 960
Total	[redacted]

* Inclut le coût de la leucaphérèse, de la cryopréservation et celui des chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur 1,43 (1/[1-0,3]) pour tenir compte des patients non traités (30 % dans l'étude JULIET) qui subiront la phase de prétraitement, à l'exception de la chimiothérapie de lymphodéplétion.

**Inclut tous les effets indésirables de grade 3 ou 4 avec un taux de survenue de 5 %, dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B.

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

5.2 Efficience du tisagenlecleucel

5.2.1 Analyse coût-utilité soumise par le fabricant

Une analyse non publiée relative à l'efficience a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental d'une infusion de tisagenlecleucel comparativement aux chimiothérapies de sauvetage pour le traitement des adultes atteints d'un LDGCB r/r. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 20 ans, qui représente un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- considère un taux d'actualisation de 1,5 % pour les coûts et les conséquences cliniques;
- s'appuie sur les données portant sur l'efficacité et sur l'innocuité des études JULIET et A2101J [Schuster *et al.*, 2018; Schuster *et al.*, 2017a] pour le tisagenlecleucel, de même que sur les données relatives à l'efficacité extraites de l'étude SCHOLAR-1 [Crump *et al.*, 2017] et sur celles concernant l'innocuité tirées de l'étude de Corazelli [2009] pour les chimiothérapies de sauvetage. De plus :
    - Les données sur la survie sans progression, qui n'étaient pas disponibles pour les chimiothérapies de sauvetage, ont été dérivées à partir de celles concernant la survie globale en appliquant le rapport des risques instantanés cumulatif entre la survie sans progression et la survie globale, mesuré dans l'étude de Gisselbrecht [2010], pour les groupes qui prenaient le protocole R-ICE ou R-DHAP.
    - Les courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression et de survie globale ont été utilisées jusqu'à la fin du suivi disponible. Les données sur l'efficacité des thérapies considérées ont ensuite été extrapolées à l'aide d'une distribution paramétrique ou d'un modèle de courbe (*spline model*). Afin de tenir compte de l'incertitude quant au choix de la distribution ou du modèle pour l'extrapolation, une approche de modèle pondéré (*model averaging approach*) a été appliquée [Jackson *et al.*, 2009].

- Après 39 mois de suivi, il a été supposé que la probabilité de décès avec le tisagenlecleucel correspondait à celle prédite par les données sur la survie globale de l'étude SCHOLAR-1.

- inclut des valeurs d'utilité documentées dans l'étude de Chen [2017]. De plus, les décréments d'utilité associés à la prise du traitement et à la greffe de cellules souches proviennent de la publication de Guadagnolo [2006] alors que celui associé à un séjour à l'unité de soins intensifs repose sur une hypothèse;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont estimés les coûts des prétraitements, des thérapies, des traitements de maintenance, des hospitalisations (y compris à l'unité de soins intensifs), du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables (dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B), des greffes de CSH et du suivi qui y est associé, des soins de fin de vie ainsi que les coûts liés à la perte de productivité.

Selon le fabricant, le ratio coût-utilité incrémental s'établirait à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY – *quality adjusted life-year*) comparativement aux chimiothérapies de sauvetage. Ce résultat repose sur un gain moyen non actualisé de survie globale de [redacted] années.

5.2.2 Modifications effectuées et limites considérées par l'INESSS

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de l'analyse coût-utilité réalisée par le fabricant soit correcte, l'interprétation des résultats présentés est jugée hasardeuse en raison de l'incertitude relative à la valeur thérapeutique. Toutefois, le modèle économique du fabricant a été utilisé pour produire des scénarios exploratoires. Ceux-ci tiennent compte des valeurs les plus probables pour chacun des paramètres considérés ou de l'incertitude entourant les paramètres qui influent sur le ratio coût-utilité incrémental. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- **Données sur l'efficacité du tisagenlecleucel** – L'étude de Schuster [2017b] n'a pas été retenue, car son inclusion génère des avantages cliniques jusqu'à 39 mois, qui reposent sur un faible nombre de patients. Les données de l'étude JULIET ont été considérées. Notons que les probabilités de décès modélisées pour le tisagenlecleucel et les chimiothérapies de sauvetage sont équivalentes à partir du 24e mois.
- **Données sur l'innocuité** – De l'avis des experts, la population de l'étude de Corazelli [2009], qui est plus âgée et présente un moins bon statut de performance, n'est pas comparable à celle de l'étude JULIET. Ainsi, les données sur l'innocuité de l'étude LY.12 [Crump *et al.*, 2014] ont été utilisées.
- **Proportion de patients prétraités qui n'ont pas reçu le tisagenlecleucel** – Dans l'étude JULIET, 30 % des patients enrôlés n'ont pu recevoir le tisagenlecleucel, pour différentes raisons (voir la section 4.2.1). Il est donc possible que des coûts en soins de santé soient payés sans que les patients reçoivent le tisagenlecleucel. Ainsi, les coûts du prétraitement ont été majorés d'un facteur 1,43 (1/[1-0,3]) pour tenir compte de cette possibilité.
- **Valeur d'utilité (survie sans progression et progression)** – Seules des données mesurées à l'aide du questionnaire SF-36 ont été recueillies dans l'étude JULIET. Toutefois, une mise en correspondance (*mapping*) de ces résultats avec l'EQ-5D a été effectuée [Rowen *et al.*, 2009]. Pour la survie sans progression, la valeur d'utilité provenant de cette mise en correspondance a été utilisée. Pour l'état de progression de la maladie, la valeur d'utilité provenant de l'étude de Chen [2017] a été considérée, car elle semble

réaliste selon les experts consultés. Une analyse de sensibilité probabiliste a permis de faire varier ces valeurs selon un intervalle contenant la valeur d'utilité dérivée de la mise en correspondance.

- **Chimiothérapies de transition** – Les coûts associés à ces chimiothérapies, qui sont utilisées chez plus de 90 % des patients dans l'étude JULIET, ne sont pas incorporés dans le modèle du fabricant. L'INESSS a jugé, sur la base d'avis d'experts, que le protocole R-GDP ou DHAP serait administré à 75 % des sujets comme chimiothérapie de transition.
- **Administration du tisagenlecleucel** – Il est supposé que l'administration du tisagenlecleucel nécessite une hospitalisation; le fabricant a estimé qu'une faible proportion de patients pourrait recevoir le traitement en ambulatoire.

- **Proportion de patients qui ont reçu une allogreffe ultérieure** – Selon les experts consultés, le recours à l'allogreffe après l'usage du tisagenlecleucel et des chimiothérapies de sauvetage considéré par le fabricant est surestimé. Cette intervention devrait être effectuée chez 2 % des patients au plus. Pour ce qui est du recours à l'autogreffe après l'usage de la chimiothérapie de sauvetage, elle demeure à 30 %, comme le suppose le fabricant.
- **Perspective** – L'INESSS a adopté la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux étant donné la grande incertitude relative au gain de survie globale à long terme et aux gains de productivité.
- **Coûts et utilisation des ressources en santé** – Plusieurs de ces coûts ont été modifiés afin de représenter le contexte du système de santé québécois, dont le coût des médicaments, des immunoglobulines ainsi que les coûts de l'hospitalisation, y compris ceux associés à une admission aux soins intensifs. De plus, l'INESSS a estimé que les chimiothérapies de lymphodéplétion seraient administrées en clinique externe, contrairement à ce qui est présumé par le fabricant (hospitalisation requise).

D'autres limites relatives au modèle économique proposé par le fabricant ont été repérées :

- **Structure du modèle** – Selon l'INESSS, il aurait été pertinent de modéliser un arbre de décision pour le tisagenlecleucel afin de considérer le fait que certains patients sélectionnés ne recevront pas la thérapie, mais plutôt un autre traitement. Les pertes en QALY associées à l'attente d'un autre traitement et l'ensemble des coûts associés à la phase de prétraitement auraient pu être inclus adéquatement. De plus, les états relatifs au statut de greffe et au statut postgreffe auraient pu être modélisés afin d'estimer l'effet de cette intervention sur la survie des patients.

- **Étude SCHOLAR-1** – L'utilisation des données de cette étude pour estimer la survenue des décès a pour effet de faire surestimer la survie globale à long terme des patients qui reçoivent des chimiothérapies de sauvetage. À 20 ans de suivi, environ 10 % des patients sont toujours en vie, ce qui semble élevé selon les experts consultés. La probabilité de décès après 24 mois avec ces chimiothérapies de sauvetage est appliquée au tisagenlecleucel, ce qui se traduit par un avantage sur la survie sans progression. L'INESSS a simulé des courbes de survie globale moins favorables pour les chimiothérapies de sauvetage et, par le fait même, pour le tisagenlecleucel; il en résulte une augmentation considérable du ratio coût-utilité.
- **Décrément d'utilité (traitement)** – Aucun décrément d'utilité associé à l'usage du tisagenlecleucel n'a été mesuré lors de l'essai clinique JULIET. Le fabricant a considéré un

décrément issu de la littérature [Guadagnolo *et al.*, 2006] associé à des chimiothérapies et qui provient d'une autre référence non rapportée.

- **Coûts indirects** – Il aurait été intéressant que les frais de déplacement et d'hébergement ainsi que l'absentéisme au travail des proches aidants soient modélisés, puisque cette thérapie nécessite une phase de prétraitement, une hospitalisation de deux semaines et plusieurs visites de suivi médical. Ces éléments sont discutés à la section 6.3.

5.2.3 Scénarios proposés par l'INESSS

L'évaluation économique effectuée au début du cycle de vie d'une technologie est dite précoce puisqu'elle vise à mettre en relation la promesse de valeur avec le coût d'usage de celle-ci, qui inclut celui des ressources en santé. De ce fait, les principales sources d'incertitude entourant l'évaluation économique du tisagenlecleucel ont été abordées notamment par le biais de scénarios, de la variation de l'horizon temporel et d'analyses probabilistes.

L'une des principales sources d'incertitude est l'ampleur de l'effet du tisagenlecleucel sur la survie globale comparativement aux chimiothérapies de sauvetage. Afin de tenir compte de cette incertitude, l'INESSS a examiné trois scénarios dans lesquels différents gains en survie globale sont modélisés, en plus d'effectuer les modifications discutées auparavant. De plus, l'INESSS a réalisé des analyses probabilistes qui tiennent compte notamment de l'incertitude entourant les valeurs d'utilité (survie sans progression et progression), de la durée de l'hospitalisation et du recours à la greffe après l'administration de la thérapie. En ce qui a trait à l'utilité, une distribution bêta a été estimée par le bais des paramètres issus de la littérature [Chen *et al.*, 2017]. Ce choix permet de construire une distribution qui inclut la valeur d'utilité dérivée de la mise en correspondance de l'essai clinique. Pour ce qui est des autres sources d'incertitude, des distributions ont été estimées en fonction des données issues de l'essai clinique et de l'avis d'experts.

Le choix du taux d'actualisation a, quant à lui, un effet important sur le ratio coût-utilité. Un taux de 1,5 % est retenu pour se conformer aux lignes directrices révisées de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé [CADTH, 2017]. Toutefois, il est suggéré que le taux d'actualisation retenu pour l'évaluation des technologies en santé soit identique au taux commun à tous les investissements publics et à tous les secteurs d'activité au Québec. À cet effet, le ministère de l'Économie, de la Science et de l'Innovation, dans son document intitulé *L'évaluation du rendement d'une dépense publique* mis à jour en 2016, suggère l'application d'un taux d'actualisation de 6 % pour les dépenses publiques. Par conséquent, une distribution uniforme a été estimée en tenant compte des valeurs minimale et maximale de 1,5 % et 6 %.

Considérant les modifications explicitées plus haut (section 5.2.3), un horizon temporel de 20 ans ainsi que la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, les résultats sont les suivants :

Scénario 1 – Ce scénario repose sur les distributions paramétriques qui approximent le mieux les courbes de survie sans progression et de survie globale. Cela engendre des avantages cliniques importants non démontrés dans les données probantes. Ainsi, un gain de survie globale non actualisé de 2,13 ans est généré et le ratio coût-utilité incrémental est de 174 814 $/QALY gagné. Ce résultat serait observé si la promesse de valeur était avérée. Selon l'analyse probabiliste associée à ce scénario, le ratio serait inférieur à 200 000 $/QALY gagné dans 7 % des cas. À titre informatif, la probabilité que ce ratio soit inférieur à 300 000 $/QALY gagné est de 92 %. La variation de l'horizon temporel permet de constater qu'il faudrait que la promesse de valeur se maintienne pendant près d'une vingtaine d'années pour que le ratio coût-utilité différentiel soit inférieur à 200 000 $/QALY gagné (tableau 13).

Tableau 13 Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tisagenlecleucel comparativement aux chimiothérapies de sauvetage, selon l'horizon temporel (INESSS) – scénario 1

HORIZON TEMPOREL	RCUI DU TISAGENLECLEUCEL ($/QALY GAGNÉ) *
1 an (suivi de JULIET)	3 272 568
5 ans	575 871
10 ans	309 995
20 ans	174 814

* comparativement aux chimiothérapies de sauvetage.

Sigle et acronyme : QALY : année de vie pondérée par la qualité; RCUI : ratio coût-utilité incrémental.

Scénario 2 – Ce scénario est basé sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance des courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression et de la survie globale des patients traités avec le tisagenlecleucel afin de tenir compte de l'incertitude sur ces courbes et de demeurer plus conservateur. Ainsi, un gain de survie globale non actualisé de 0,84 année est généré et le ratio coût-utilité incrémental est de 288 346 $/QALY gagné. Bien qu'il s'agisse d'un scénario plus conservateur que le précédent, les avantages cliniques à long terme du tisagenlecleucel demeurent incertains. Les résultats sont présentés dans le tableau 14; ils montrent que les ratios diminuent grandement lorsque l'horizon temporel augmente.

Tableau 14 Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tisagenlecleucel comparativement aux chimiothérapies de sauvetage, selon l'horizon temporel (INESSS) – scénario 2

HORIZON TEMPOREL	RCUI DU TISAGENLECLEUCEL ($/QALY GAGNÉ)*
1 an (suivi de JULIET)	6 489 883
5 ans	984 671
10 ans	517 281
20 ans	288 346

*comparativement aux chimiothérapies de sauvetage.
Sigle et acronyme : QALY : année de vie pondérée par la qualité; RCUI : ratio coût-utilité incrémental.

Scénario 3 – Ce scénario considère les avantages cliniques observés dans l'étude JULIET jusqu'au moment où le nombre de sujets dans les courbes de Kaplan-Meier est jugé faible par l'INESSS, soit autour de 11 mois et de 13 mois pour la survie sans progression et pour la survie globale, respectivement. Ensuite, l'efficacité du tisagenlecleucel est supposée semblable à celle des chimiothérapies de sauvetage. Ce scénario génère un gain de survie

globale non actualisé de 0,11 année et le ratio coût-utilité incrémental est de 3,4 M$/QALY gagné. L'horizon temporel n'a pas d'effet sur les résultats étant donné que seuls les avantages cliniques obtenus jusqu'à environ un an après le traitement sont considérés dans ce scénario.

Le différentiel des coûts, d'année de vie et d'année de vie pondérée par la qualité selon les différents scénarios qui comparent le tisagenlecleucel aux chimiothérapies de sauvetage est présenté dans le tableau 15.

Tableau 15 Résultats différentiels (tisagenlecleucel vs chimiothérapies de sauvetage) pour chacun des scénarios, horizon temporel de 20 ans (INESSS)

RÉSULTAT DIFFÉRENTIEL ACTUALISÉ	SCÉNARIO 1	SCÉNARIO 2	SCÉNARIO 3
ΔCOÛT ($)			
ΔPrétraitement*	5 447	5 447	5 447
ΔTraitement**	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ΔEffets indésirables ǂ	14 640	14 640	14 640
ΔSuivi ǂ	6 571	5 118	4 451
ΔGreffe §	- 49 811	- 49 811	- 49 811
ΔCoût postprogession	- 40 664	- 46 482	7 457
ΔSoins de fin de vie	- 740	- 296	- 24
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ΔAVANTAGE CLINIQUE			
ΔAnnées de vie	1,88	0,74	0,11
ΔQALY	2,17	1,29	0,12

* Inclut la leucaphérèse, la cryopréservation et les chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur 1,43 (1/[1-0,3]) pour tenir compte des patients qui n'ont pas reçu le tisagenlecleucel (30 % dans l'étude JULIET) et qui subiront la phase de prétraitement, à l'exception de la chimiothérapie de lymphodéplétion.

** Inclut le coût du traitement ainsi que l'hospitalisation associée à son administration.

ǂ Compare les coûts associés aux effets indésirables dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B.

ǂ Compare les coûts associés aux visites médicales, aux différents tests de laboratoire et aux procédures.

§ Compare le coût de l'intervention, de l'hospitalisation et les coûts du suivi postgreffe jusqu'à 1 an.

Acronyme : QALY : année de vie pondérée par la qualité.

Quel que soit le scénario exploratoire considéré, le ratio coût-utilité différentiel d'une injection de tisagenlecleucel comparativement aux chimiothérapies de sauvetage est jugé élevé par l'INESSS.

6 IMPACTS SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ET LA SOCIÉTÉ

6.1 Population cible

Les bases de données médico-administratives ont été interrogées afin de définir la taille de la population cible susceptible de recevoir le tisagenlecleucel. En moyenne, près de 700 nouveaux patients âgés de 18 ans et plus atteints de LDGCB sont observés annuellement (tableau 16). Ces données corroborent les données épidémiologiques à la base de l'analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant.

Tableau 16 Estimation de l'incidence du LDGCB au Québec

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

Source : voir l'annexe D.

On estime que 15 % des patients ont un LDGCB réfractaire et que 25 % des personnes ont un LDGCB récidivant au traitement de première intention. Environ la moitié de ces patients pourraient recevoir une autogreffe; la moitié d'entre eux pourraient connaître une récidive. La proportion de patients non admissibles à l'autogreffe et qui ont un LDGCB r/r après un traitement de deuxième intention est estimée à 69 % (voir la section 2.2). Le nombre de patients susceptibles de bénéficier de la thérapie avec le tisagenlecleucel s'élèverait à environ 200 par an.

6.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse de l'impact budgétaire du remboursement du tisagenlecleucel pour le traitement du LDGCB r/r sur le système de santé et de services sociaux a été soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des données issues de la littérature ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Notons que cette analyse tient compte non seulement du coût des traitements, mais aussi de ceux associés aux différentes ressources en santé et à la perte de productivité. Pour les fins de la présente analyse, l'INESSS a mesuré l'impact d'un remboursement du tisagenlecleucel sur le budget d'un système public de soins de santé et de services sociaux. L'impact financier pour le patient et les proches, évalué par l'INESSS, est également présenté à la section 6.3.
Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau 17.

Tableau 17 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire retenues par l'INESSS

PARAMÈTRE	INESSS
Population admissible au traitement	
Nombre de Québécois nouvellement diagnostiqués avec un LDGCB annuellement	695, 700 et 705
Proportion de patients dont la maladie est réfractaire à la 1re intention de traitement	15 %
Proportion de patients dont la maladie est récidivante suivant la 1re intention de traitement	25 %
Proportion de patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante et qui sont admissibles à l'AGCS	50 %
Proportion de patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante, et qui reçoivent une AGCS	50 %
Proportion de patients qui ont reçu une AGSC et dont la maladie récidive	50 %
Proportion de patients non admissibles à l'AGCS et dont la maladie est récidivante/réfractaire après un traitement de 2e intention	69 %
Nombre total de patients à traiter (3 ans)	212[ł], 194 et 195
Part de marché	
Parts de marché du tisagenlecleucel (3 ans)	30 %, 35 % et 40 %
Principale provenance des parts de marché	Chimiothérapies de sauvetage
Coût des ressources de santé	
Prétraitement‡	5 447 $
Traitement (tisagenlecleucel)	[redacted] $
Hospitalisation (coût par jour)	1 027 $
Unité de soins intensifs (coût par jour)	2 773 $
Greffe de cellules souches autologues[§]	172 058 $
Syndrome de relargage des cytokines[¥]	27 314 $
Aplasie des cellules B[¶] (coût par mois)	2 611 $
Autre coût considéré	Autres EI, suivi
Utilisation des ressources de santé	
Recours à l'allogreffe	
Tisagenlecleucel	2 %
Chimiothérapie de sauvetage	2 %
Recours à l'autogreffe	
Tisagenlecleucel	0,8 %
Chimiothérapie de sauvetage	29 %
Durée de l'hospitalisation (tisagenlecleucel)	12 jours[#]

ǂ À l'année 1, il a été supposé qu'il y aurait 10 % de patients additionnels par rapport à l'incidence qui pourraient être traités avec le tisagenlecleucel.

‡ Inclut le coût de la leucaphérèse, de la cryopréservation et celui des chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur 1,43 (1/[1-0,3]) pour tenir compte des patients qui n'ont pas reçu le tisagenlecleucel (30 % dans l'étude JULIET) et qui subiront la phase de prétraitement, à l'exception de la chimiothérapie de lymphodéplétion.

§ Inclut le coût de l'intervention, de l'hospitalisation et les coûts du suivi postgreffe jusqu'à un an.

¥ Inclut les coûts en soins intensifs et l'administration du tocilizumab. Cela touche environ 22 % des patients de l'étude JULIET.

¶ Inclut les coûts des immunoglobulines. Cela touche 13 % des patients de l'étude JULIET.

ʕ Effets indésirables de grade 3 ou 4 autres que le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B.

Hospitalisation pour l'administration du traitement. L'INESSS a supposé que la lymphodéplétion sera donnée en ambulatoire.

Sigles : AGSC : autogreffe de cellules souches; EI : effet indésirable; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients aurait un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] sur le budget du système public de soins de santé et de services sociaux.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. Cependant, plusieurs hypothèses ont été modifiées (tableau 17). Entre autres, l'incidence du LDGCB a été estimée à l'aide de la base des données médico-administratives MED-ECHO et non selon les données épidémiologiques utilisées par le fabricant. Toutefois, cela a un effet neutre sur les résultats. Parmi les autres modifications apportées, celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont discutées.

- **Proportion de patients dont la maladie récidive après la première intention de traitement**
  Selon les études de Chaganti [2016], Tilly [2015] et Coiffier [2010], cette proportion varierait de 20 % à 30 %. Sur la base d'avis d'experts, une valeur mitoyenne a été retenue par l'INESSS, ce qui accroît les coûts.
- **Nombre total de patients à traiter**
  Selon les experts consultés, le nombre de patients en attente qui pourraient être traités à l'année 1 serait modeste. Ainsi, une approche considérant les cas incidents a été adoptée et l'INESSS a supposé qu'il y aurait 10 % de plus de patients à traiter à l'année 1; une valeur de 20 % a été testée en analyse de sensibilité.
- **Parts de marché du tisagenlecleucel**
  Selon les experts consultés, les parts de marché indiquées par le fabricant seraient sous-estimées étant donné que peu d'options efficaces sont actuellement disponibles pour ces patients. Cette modification augmente grandement les coûts.
- **Prétraitement**
  Dans l'étude JULIET, 30 % des patients enrôlés n'ont pu recevoir le tisagenlecleucel, pour différentes raisons. Il est donc possible que des coûts en soins de santé soient payés sans que les patients reçoivent la perfusion de tisagenlecleucel. Ainsi, les coûts de prétraitement ont été majorés d'un facteur 1,43 (1/[1-0,3]) pour tenir compte de cette réalité, ce qui accroît légèrement l'impact budgétaire.
- **Chimiothérapies de transition**
  Les coûts associés à ces chimiothérapies qui sont administrées à une grande majorité de patients dans l'étude JULIET (91 %) ne sont pas incorporés dans le modèle. L'INESSS a estimé que le protocole R-GDP ou R-DHAP serait administré à 75 % des sujets, sur la base d'avis d'experts. Cela augmente modestement les coûts.

- **Durée de l'hospitalisation (tisagenlecleucel)**
  La durée de l'hospitalisation pour l'administration du tisagenlecleucel, lorsqu'il n'y a pas de syndrome de relargage des cytokines, devrait être moins longue que celle évaluée par le fabricant. Notons que ce dernier a estimé cette durée du moment de l'amorce de la chimiothérapie de lymphodéplétion au congé de l'hôpital après l'administration du tisagenlecleucel. Selon les experts consultés, les chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion seront administrées en clinique externe et le séjour associé à l'administration du tisagenlecleucel devrait s'échelonner sur 10 à 14 jours. Ce changement réduit les coûts.
- **Recours à l'allogreffe**
  Selon les experts, le recours à l'allogreffe après l'usage du tisagenlecleucel et des chimiothérapies de sauvetage considéré par le fabricant est surestimé. Cette intervention devrait être effectuée chez au plus 2 % des patients; cela augmente globalement l'impact budgétaire.
- **Coûts en ressources de santé**
  Le coût des immunoglobulines a été augmenté sur la base des données fournies par le MSSS. Il en est de même pour celui associé à la greffe de cellules souches autologues [MSSS, 2017a]. Les coûts journaliers de l'hospitalisation et du séjour à l'unité de soins intensifs ont été réduits [MSSS, 2017b].

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, les coûts additionnels totaux pour le système public de santé et de services sociaux seraient de [redacted] pour les trois premières années suivant l'inscription du tisagenlecleucel. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 210 patients seraient traités au cours des trois premières années (tableau 18). Notons que des patients venant d'autres provinces pourraient recevoir le tisagenlecleucel au Québec. La mise en application d'une offre de service pancanadienne aurait pour effet de doubler le nombre de patients traités au Québec. Selon les estimations de l'INESSS, le coût d'usage brut du tisagenlecleucel par patient, y compris les ressources en santé, serait de [redacted] $ si le coût associé aux greffes subséquentes est exclu.

Tableau 18 Impact budgétaire du tisagenlecleucel selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
IMPACT BRUT				
Tisagenlecleucel	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de patients	64	68	78	210
IMPACT NET				
Traitement	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Prétraitement*	348 628 $	370 417 $	424 890 $	1 143 935 $
Administration du traitement**	92 068 $	98 213 $	112 325 $	302 606 $
Effet indésirable ł	936 959 $	995 519 $	1 141 919 $	3 074 397 $
Suivi‡	593 498 $	630 591 $	723 325 $	1 947 414 $
Greffe §	- 3 198 991 $	- 3 398 928 $	- 3 898 770 $	- 10 496 689 $
Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] **$**
Analyse de sensibilité¥	Pour 3 ans, coûts les plus faibles¥			[redacted] **$**
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés¶			[redacted] **$**

* Inclut le coût de la leucaphérèse, de la cryopréservation et celui des chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur 1,43 (1/[1-0,3]) pour tenir compte des patients qui n'ont pas reçu le tisagenlecleucel (30 % dans l'étude JULIET) et qui subiront la phase de prétraitement, à l'exception de la chimiothérapie de lymphodéplétion.

** Hospitalisation associée à l'administration du traitement (tisagenlecleucel) ainsi que les coûts d'administration à l'externe de chimiothérapies de sauvetage dans le cas d'une récidive ultérieure.

ł Inclut les effets indésirables de grade 3 ou 4, dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B.

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

§ Inclut les coûts de l'intervention, de l'hospitalisation et du suivi postgreffe jusqu'à un an.

¥ Tient compte d'un nombre plus faible de patients à traiter annuellement (153, 140 et 141), ou plus important (262, 220 et 222), et de parts de marché moindres de 15 % (25,5 %, 29,75 % et 34 %), ou plus élevées de 15 % (34,5 %, 40,3 % et 46 %).

Une analyse de sensibilité probabiliste a également été effectuée (voir l'annexe C-2). Pour cette dernière, des parts de marché à la baisse et à la hausse s'ajoutent aux paramètres analysés concernant les coûts (voir la section 5.2). Sur la base de ces hypothèses, les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste indiquent qu'il y a 80 % des possibilités que les coûts additionnels totaux engendrés par l'inscription du tisagenlecleucel pour les trois premières années varient de 76 M $ à 101 M $ (tableau 18).

6.3 Impact financier pour le patient et les proches aidants

L'impact financier associé à l'usage du tisagenlecleucel pour le patient et les proches aidants pourrait être plus important comparativement à celui associé aux traitements disponibles.

Selon les consultations effectuées, les patients qui recevront le tisagenlecleucel devront se déplacer pour la leucaphérèse, pour recevoir des chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion en ambulatoire. La thérapie nécessite une hospitalisation d'une durée de 10 à 14 jours. Après son hospitalisation, le patient devra rester à proximité du centre hospitalier pendant deux autres semaines. Si le patient présentait une complication grave telle qu'un syndrome de relargage des cytokines de grade 3 ou 4, l'hospitalisation pourrait durer près de 4 semaines. Les patients qui sont traités avec une chimiothérapie peuvent aussi être hospitalisés pendant environ 13 jours dans l'année. Soulignons que les chimiothérapies de sauvetage sont administrées dans différents hôpitaux de la province, alors que le tisagenlecleucel ne pourra être administré que dans le seul centre situé à Montréal.

Les patients qui recevront leur congé de l'hôpital après 10 à 14 jours pourront être hébergés à la Maison Jacques-Cantin, financée par le MSSS et la Société canadienne du cancer. Elle compte 29 chambres semi-privées (coût de 30 $ par jour) ou privées (coût de 50 $ par jour). Il y a aussi 4 chambres qui permettent d'héberger un accompagnateur à raison de 50 $ par jour. Les accompagnateurs qui ne pourront pas bénéficier de ces commodités devront demeurer à l'hôtel, ce qui représente des coûts importants. De plus, les accompagnateurs auront des frais de repas à assumer et ils seront probablement amenés à s'absenter de leur travail pendant cette période. Notons toutefois que l'établissement où le patient est admis rembourse à l'usager et à l'accompagnateur les frais de transport, de repas et d'hébergement lorsqu'au moins 200 kilomètres séparent l'établissement de desserte et l'établissement habilité à fournir les soins assurés par la RAMQ [MSSS, 2009]. Le patient et son accompagnateur disposent d'un forfait de 75 $ par nuitée et l'accompagnateur bénéficie d'une somme de 20 $ en compensation journalière pour les frais de repas. On estime que près de 25 % des patients et leurs proches pourraient en bénéficier, pour un coût moyen d'environ 2 000 $.

Un mois après l'administration du tisagenlecleucel, des visites médicales et différents tests sont requis afin d'évaluer l'état de santé du patient, ce qui requiert d'autres déplacements. De plus, les patients qui présenteront une aplasie prolongée des cellules B devront se déplacer pour recevoir des immunoglobulines une fois par mois. Ce suivi pourra toutefois être assuré dans l'établissement de desserte du patient.

6.4 Enjeux organisationnels

La prise en charge des patients en phase aiguë de la maladie, la stabilisation de leur état ainsi que le suivi médical après le traitement avec le tisagenlecleucel mobilisent de multiples ressources, tant humaines que matérielles, au sein du milieu hospitalier. Les savoirs expérientiels recueillis auprès des différentes parties prenantes[25] ont permis de reconnaître divers enjeux liés à la capacité du système à offrir ce traitement. Cette capacité pourrait être tributaire de plusieurs éléments contextuels tels que le nombre de patients en attente de traitement au moment de l'homologation de la thérapie (effet bolus), l'extension possible des indications et l'afflux de patients venant d'autres provinces si une offre de service pancanadienne était proposée.

6.4.1 Ressources humaines

La mise en application d'un programme hospitalier de thérapie cellulaire avec le tisagenlecleucel nécessite de coordonner l'action de plusieurs acteurs, qu'ils soient dans l'établissement qui dispense la thérapie, dans le réseau de la santé et des services sociaux ou à l'extérieur du Québec (site de production du fabricant, autres établissements de santé hors Québec). Il existe plusieurs niveaux de coordination.

Sur le plan clinique, selon l'avis des cliniciens et gestionnaires consultés, l'intégration des nouvelles procédures associées à l'administration du tisagenlecleucel nécessite l'intervention d'un gestionnaire qui se consacrera au soutien à la pratique clinique et au développement du

25. Elles incluent, entre autres, des cliniciens et gestionnaires des centres hospitaliers qui ont participé aux essais cliniques avec le tisagenlecleucel, des médecins spécialistes en pédiatrie et chez l'adulte, des chercheurs en oncologie et le fabricant.

programme de soins afin d'assurer la sécurité et l'efficacité des soins. La formation des professionnels de la santé et des médecins est essentielle, entre autres, pour identifier et orienter les patients admissibles à la thérapie et pour gérer les événements indésirables graves comme le syndrome de relargage des cytokines. Du personnel peut aussi être affecté à l'enseignement aux patients et aux proches afin de les informer à propos des signes cliniques à signaler rapidement. L'engagement médical avec une garde sur place 24/7 serait nécessaire, notamment dans les premiers mois suivant le déploiement du programme clinique.

Les ressources cliniques doivent être planifiées en fonction du nombre de patients susceptibles de recevoir la thérapie. Ces derniers sont hospitalisés dans une unité de greffe, ce qui correspond à un niveau de soins intermédiaires, avec un ratio de 1 infirmière pour 1 patient. Parfois, lors de l'infusion du tisagenlecleucel, la présence de 2 infirmières par patient peut être nécessaire. De plus, la phase de surveillance post-traitement doit être assurée par une infirmière praticienne spécialisée en thérapie cellulaire, qui est habilitée à administrer rapidement un traitement en cas de complications majeures.

Sur le plan logistique, l'offre de la thérapie avec le tisagenlecleucel impose la création de nouveaux circuits qui permettront la production et l'administration des cellules CAR-T [Yakoub-Agha *et al.*, 2017]. Une étroite coordination entre les services d'aphérèse, de contrôle de la qualité, de commande, d'envoi et de réception des produits d'aphérèse est indispensable. Selon les experts, cela nécessite qu'une personne soit chargée de la coordination clinique. Son rôle serait similaire à celui d'une infirmière coordonnatrice en greffe avec, en plus, le mandat d'assurer la liaison avec l'extérieur, avec le fabricant et les centres hospitaliers référents, et à l'interne avec la pharmacie, l'unité de soins intensifs et l'urgence. De plus, une personne supplémentaire serait à prévoir au laboratoire de thérapie cellulaire. Elle se consacrerait à la gestion du volet qualité et du volet réglementation pour satisfaire aux exigences des différents organismes réglementaires (Santé Canada, Foundation for the Accreditation for the Cellular Therapy - FACT) et à celles du fabricant.

6.4.2 Ressources matérielles

Les équipements de pointe nécessaires à la préparation des lymphocytes T, notamment pour l'aphérèse et la cryopréservation des cellules, sont les mêmes que ceux utilisés pour la greffe de moelle. L'investissement supplémentaire consenti en équipements (machines d'aphérèse, congélateurs, bacs de cryopréservation) dépend du volume d'activité anticipé avec la thérapie par le tisagenlecleucel. Le financement et la gestion des locaux qui hébergeront les équipements constituent un enjeu.

6.4.3 Enjeux liés à la prise en charge des patients en attente de traitement

La transformation des lymphocytes T s'effectuant aux États-Unis, l'envoi des cellules dans des conditions optimales constitue un enjeu important qui peut influer sur le devenir clinique du patient. Le délai entre l'envoi du produit d'aphérèse et la réception du tisagenlecleucel au centre hospitalier est d'environ 3 semaines. Il s'agit d'un délai raisonnable pour les patients. Une planification minutieuse des soins est requise afin d'optimiser l'utilisation des ressources et d'assurer la sécurité des soins. En effet, pour tout patient sélectionné pour recevoir un traitement de type CAR-T, il est important de bien coordonner les chimiothérapies de

transition, qui permettront de contrôler la maladie, avec la leucaphérèse. Cela permet de disposer d'un nombre suffisant de lymphocytes T viables et facilite le processus de fabrication des cellules CAR-T. Le moment optimal pour effectuer la leucaphérèse n'est pas clairement défini [Ghorashian *et al.*, 2018]. Le patient en attente de cellules CAR-T doit également se soumettre à l'étape de conditionnement préalable à l'infusion du tisagenlecleucel (lymphodéplétion). Cette intervention n'est réalisée que lorsque la date d'envoi des cellules CAR-T est confirmée par le fabricant.

La durée du séjour du patient au centre hospitalier (y inclus la chimiothérapie de transition, la lymphodéplétion et le séjour aux soins intensifs) varie de 10 à 14 jours. En cas de syndrome de relargage des cytokines sévère, la durée du séjour aux soins intensifs peut augmenter considérablement (plus d'un mois). D'autres complications telles que le syndrome de lyse tumorale et les complications neurologiques nécessitent la prise en charge du patient à l'unité de soins intensifs. Selon le nombre de patients traités qui ont ce type de complications, l'accès à l'unité de soins intensifs pourrait constituer un enjeu majeur pour tous les patients dont l'état requiert ce niveau de soins spécialisés, qu'ils soient traités ou non avec le tisagenlecleucel.

6.5 Enjeux réglementaires

La survenue d'un syndrome de relargage des cytokines nécessite une prise en charge immédiate et adéquate. Le fabricant a fourni à cet effet un algorithme de prise en charge qui repose sur le recours à un traitement anti-interleukine-6 tel que le tocilizumab. Au Canada, le tocilizumab est approuvé pour réduire les signes et symptômes de plusieurs formes d'arthrite chez les patients d'âge pédiatrique et chez les adultes[26]. Au Québec, l'INESSS a publié des avis en faveur de l'inscription du tocilizumab sur la liste des médicaments d'exception pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, de l'arthrite juvénile idiopathique systémique de même que pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Aucune évaluation n'a cependant été faite quant à son utilisation lors de la prise en charge des symptômes du syndrome de relargage des cytokines, ce qui constitue un enjeu réglementaire. Aux États-Unis, la FDA a approuvé en septembre 2017 l'utilisation du tocilizumab pour le traitement du syndrome de relargage des cytokines à la suite de l'administration d'un traitement de type CAR-T[27].

6.6 Enjeux sociaux et éthiques

Différents enjeux éthiques et sociaux liés au contexte du développement et de l'évaluation du tisagenlecleucel ont été repérés dans la littérature.

---

26. Hoffmann-La Roche Ltée. Monographie : Actemra® (tocilizumab). Inhibiteur du récepteur d'interleukine. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042156.PDF.
27. US Food and Drug Administration. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome [site Web]. Disponible à : https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm574154.htm (consulté le 1 novembre 2018).

6.6.1 Monopole du fabricant

Le fabricant détient présentement le monopole du tisagenlecleucel sur le marché, et ce, en raison du brevet qu'il possède. La production des cellules CAR-T est pour le moment centralisée, ce qui implique que la capacité de fabrication est localisée principalement dans un site [Harrison *et al.*, 2018]. Cette situation, bien que temporaire, est associée à certains enjeux. À titre d'exemple, les lymphocytes T extraits du patient seront détenus par le fabricant pendant la manipulation, ce qui soulève la question de la propriété des cellules et celle des droits de l'industrie ainsi que des patients sur l'utilisation qui peut en être faite à court et moyen terme (p. ex. utilisation pour d'autres fins que le traitement, pour de la recherche, etc.). Par ailleurs, la certification des centres qui permettent de dispenser le tisagenlecleucel étant délivrée par le fabricant, des enjeux propres à la définition des critères de certification peuvent apparaître, notamment en ce qui concerne l'impartialité par rapport au choix des centres.

6.6.2 Innocuité à court et à long terme

Le traitement avec le tisagenlecleucel entraîne un taux important d'effets indésirables, dont certains sont potentiellement mortels. Ces événements peuvent être difficilement supportés par les populations malades et fragilisées par les traitements antérieurs [Kanesvaran *et al.*, 2018], et ce, pour une efficacité non garantie. De surcroît, en raison de l'absence de données sur les impacts à long terme, il existe des incertitudes quant à la présence de préjudices ultérieurs et à leur nature [Miliotou et Papadopoulou, 2018].

6.6.3 Prise de décision volontaire et éclairée

Le contexte de dernier recours dans lequel est proposé le traitement va généralement de pair avec une grande vulnérabilité des patients et des proches. De plus, dans le cas de thérapies médiatisées, des attentes irréalistes peuvent être générées en partie par les médias [Madden, 2018; Zheng *et al.*, 2018; Bach *et al.*, 2017] ainsi que par une compréhension incomplète du traitement [Madden, 2018; Dominici *et al.*, 2016]. Il appartient donc aux intervenants, aux groupes scientifiques et aux associations de patients d'être une source d'information précise [Dominici *et al.*, 2016]. La communication du médecin avec les intéressés joue en effet un rôle clé dans la formulation d'une décision volontaire et éclairée [Imbach *et al.*, 2018].
La transmission de l'ensemble des éléments, y compris les risques et incertitudes, ainsi que de certains renseignements sur le contexte de la thérapie elle-même (comme l'utilisation des cellules pour d'autres fins si cela est prévu), dans le cadre de la réception d'une nouvelle technologie comme le CAR-T, est essentielle à la prise de décision volontaire et éclairée du patient et au respect de son autonomie [Imbach *et al.*, 2018; Mahadeo *et al.*, 2018; McConville, 2017]

6.6.4 Accessibilité variable

Un autre enjeu concerne les contraintes à l'accès – géographique, financières et organisationnelles – non négligeables pour le patient et ses proches, que l'administration du traitement CAR-T implique [Maschke *et al.*, 2017]. En premier lieu, le nombre limité de centres qui peuvent administrer le tisagenlecleucel peut compliquer l'accès au traitement pour certains patients qui ne demeurent pas à proximité. Il faut, entre autres, tenir compte du fait que certains patients et leur proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins quatre

semaines suivant l'infusion des cellules CAR-T. En second lieu, les dépenses associées à cette situation peuvent de plus rendre l'accès au traitement plus contraignant, favorisant de ce fait les populations plus aisées ou celles qui vivent à proximité d'un centre [Imbach *et al.*, 2018]. En troisième lieu, l'administration du traitement en temps voulu peut être compromise en raison des problèmes qui pourraient survenir lors des étapes de production et de transport des cellules CAR-T. Le protocole d'intervention qui précède l'administration du CAR-T est long et des dégradations de l'état de santé pourraient être observées pendant cette période, voire des décès, empêchant ainsi les patients de recevoir le traitement.

Dans un autre ordre d'idées, dans la mesure où la demande pour le tisagenlecleucel pourrait dépasser l'offre, les enjeux entourant la priorisation des patients pour l'accès au traitement [Jecker *et al.*, 2017] devront à ce moment être pris en considération. Le potentiel d'extension de l'indication peut également soulever des enjeux de sélection de la population ciblée [Imbach *et al.*, 2018].

6.6.5 Allocation des ressources

Le coût actuel du tisagenlecleucel remet en question la répartition des ressources limitées au sein du système de santé et de services sociaux. Un enjeu de répartition équitable des ressources, qui se rapporte au principe de justice distributive, émerge donc.

6.7 Perspective citoyenne

Lors de la consultation citoyenne, les membres du panel se sont questionnés sur les conséquences économiques liées à l'intervention. L'influence du monopole de la compagnie pharmaceutique sur les coûts du traitement a d'ailleurs été soulignée par les citoyens. En revanche, certains ont fait valoir que les développements de ce domaine médical pourraient potentiellement avoir pour effet de réduire ces coûts. Ils ont par ailleurs souligné le fait que le nombre de patients touchés demeure faible et que les autres options de traitement (comme la greffe) coûtent également très cher.

Puisque les coûts associés aux déplacements représentent un aspect négatif de l'intervention pour les patients et leurs proches, les citoyens ont évoqué la nécessité de regarder l'ensemble des coûts pour l'usager, dans une perspective d'accès équitable au traitement. Dans cet esprit, les représentants d'associations de patients consultés avaient préalablement rappelé la vulnérabilité des patients et de leurs proches, notamment lorsqu'ils doivent arrêter de travailler ou d'assumer la charge de la famille pour recevoir le traitement ou accompagner un proche.

Les citoyens consultés se sont également exprimés par rapport à l'impact potentiel du traitement sur le système de santé et la société. Les citoyens ont ainsi souligné les arbitrages difficiles quant aux dépenses majeures à faire dans le système de santé, surtout lorsqu'elles sont appuyées sur des données limitées et que le traitement est offert en dernier recours. Certains ont de surcroît évoqué la possibilité que ces dépenses publiques liées au CAR-T servent à financer les études cliniques du fabricant pour un traitement au stade expérimental : « On demande au gouvernement de financer des études. On veut apprendre en utilisant. Chapeau aux compagnies pharmaceutiques qui ont pensé à ça et qui sont capables de vendre ça aux divers intervenants. C'est le public qui va financer la recherche. Est-ce le

nouveau modèle de développement des médicaments qui va être adopté? Je m'interroge là-dessus. »

Par ailleurs, la capacité financière du système de santé à soutenir un changement d'indication thérapeutique et l'augmentation du nombre de patients admissibles a généré une inquiétude chez les citoyens. Certains se sont également interrogés sur la capacité du système de santé à bien sélectionner les patients qui pourront bénéficier du traitement, à informer adéquatement les professionnels de la santé concernés et à offrir le traitement en région. Dans la visée d'une possible offre de service pancanadienne, les citoyens se sont montrés préoccupés à propos de l'engorgement potentiel des centres au Québec. Dans ce même contexte, certains se sont montrés sensibles au fait d'assurer l'accès des patients québécois au traitement ainsi qu'à l'enjeu de priorisation des patients admissibles. Somme toute, les citoyens ont rappelé l'importance de conserver l'expertise et la compétitivité des centres québécois pour ce type de thérapie innovante : « Si on pense que ces technologies-là ont beaucoup d'avenir, j'aimerais ça qu'on embarque tout de suite et pas dans 10 ans dans la technologie et qu'on ne soit pas à la remorque du reste de la planète, qu'on puisse penser être un leader là-dedans. »

7 DISCUSSION

7.1 Valeur thérapeutique du tisagenlecleucel

La thérapie avec le tisagenlecleucel administrée à des patients atteints de LDGCB r/r qui ont préalablement reçu plusieurs traitements systémiques permet d'obtenir des taux de réponse tumorale importants, d'environ 50 %, lorsque l'on considère les patients de l'étude JULIET qui ont reçu le le traitement; 40 % de ces patients ont obtenu une réponse tumorale complète. Le taux de réponse globale de 30 % lorsqu'on inclut l'ensemble des patients enrôlés dans l'étude est comparable à celui des thérapies actuellement disponibles. La durée de la réponse apparaît cependant prometteuse puisque plus de 60 % des patients ont maintenu une réponse 12 mois après l'infusion du tisagenlecleucel. Ces résultats cliniques préliminaires semblent indiquer l'efficacité à court terme de cette thérapie, chez une population de patients qui se trouvait en situation d'impasse thérapeutique. Les risques de complications liés au traitement sont importants et leur maîtrise nécessite un grand niveau d'expertise. Ils peuvent toutefois être pris en charge de façon adéquate. *A priori*, le rapport entre les risques et les avantages du tisagenlecleucel pour le traitement du LDGCB r/r semble favorable. Toutefois, les données cliniques disponibles sont immatures, empreintes d'incertitude et elles devront être validées avec un suivi à plus long terme et/ou dans le cadre d'essais cliniques randomisés, actuellement en cours. Si le caractère prometteur de cette nouvelle thérapie est indéniable, sa valeur en contexte réel de soins doit encore être démontrée.

Sur le plan clinique, ces incertitudes se situent notamment sur les plans de la médiane de survie sans progression et de la durée réelle de la réponse. En effet, il est pour l'instant impossible d'affirmer que la durée de la réponse au tisagenlecleucel sera assez longue (plus de 5 ans) pour que la thérapie puisse être considérée comme curative. La proportion de patients qui ont répondu au traitement mais qui auront une récidive reste indéterminée. De plus, un questionnement perdure quant aux traitements ultérieurs (greffe, autre traitement de type CAR-T) à offrir aux patients qui ont eu une récidive. Il existe également une incertitude relative à l'efficacité du tisagenlecleucel chez les patients qui ont préalablement reçu un traitement anti-CD19. Outre les incertitudes liées à l'efficacité à moyen et long terme, il faut également tenir compte de celles touchant l'innocuité. Par ailleurs, le lien entre la persistance du CAR-T, la réponse au traitement et la survenue d'effets indésirables à long terme n'est pas bien établi. Certains patients atteints de LDGCB r/r ont en effet maintenu une réponse complète alors que les cellules CAR-T étaient indétectables quelques mois après l'infusion du tisagenlecleucel.

7.2 Efficience du tisagenlecleucel

L'évaluation de l'efficience des cellules CAR-T pose des défis particuliers par rapport à l'évaluation d'autres types de technologies [Hettle *et al*., 2017]. L'un des plus importants de ces défis est l'évaluation de la promesse de valeur associée à la survie globale et à l'innocuité à long terme. Les changements rapides des caractéristiques mêmes de la technologie dans le temps (cycle de vie de 5 ans) constituent également un enjeu important auquel il faut faire face. De plus, ces technologies sont coûteuses et engendrent des coûts organisationnels importants. L'INESSS a tenté de transposer ces défis en incertitudes dans le cadre de l'analyse de l'efficience du tisagenlecleucel, par l'intermédiaire de l'analyse de scénarios et d'une analyse probabiliste. Si la promesse de valeur à long terme de la thérapie (scénario

associé à un gain de survie globale non actualisé de 2,13 ans sur un horizon de 20 ans) se confirme, le ratio coût-utilité différentiel s'élèverait à près de 180 000 $/ QALY gagné. Lorsque l'ensemble des sources d'incertitude déterminées par l'INESSS est pris en considération, les résultats de l'analyse probabiliste montrent qu'il existe une probabilité de 7 % que le ratio soit inférieur à 200 000 $/QALY gagné si la promesse de valeur est tenue. Cette même probabilité atteint 92 % pour un ratio inférieur à 300 000 $/QALY gagné. Toutefois, si la promesse de valeur n'est pas avérée (scénario considérant un gain de survie globale non actualisé de 0,11), le ratio coût-utilité différentiel déterministe serait d'environ 3,4 M$/QALY gagné. À la lumière des données actuellement disponibles, le tisagenlecleucel pour le traitement des patients atteints de LDGCB r/r a peu de chances de constituer une intervention jugée efficiente.

Il s'agit d'une thérapie coûteuse qui cible une population estimée à au moins une soixantaine de personnes annuellement. Elle engendrerait des coûts pour le système public de soins de santé et de services sociaux de l'ordre de [redacted] au cours des trois premières années. Lorsque l'ensemble des sources d'incertitude déterminées par l'INESSS est pris en considération, les résultats de l'analyse probabiliste montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que les coûts oscillent entre 76 M$ et 101 M$.

7.3 Impact sur l'organisation du système de santé et la société

La prise en charge des patients en phase aiguë de la maladie, la stabilisation de leur état ainsi que le suivi médical après le traitement avec le tisagenlecleucel mobilisent d'importantes ressources, tant humaines que matérielles, au sein du milieu hospitalier. Les savoirs expérientiels recueillis auprès des différentes parties prenantes ont permis de déterminer divers enjeux liés à la capacité du système à offrir ce traitement. Cette capacité pourrait être tributaire de plusieurs éléments contextuels tels que le nombre de patients en attente de traitement au moment de l'homologation de la thérapie, une extension des indications et l'afflux de patients venant d'autres provinces si une offre de service pancanadienne était mise en application. L'afflux plus important de patients pourrait compromettre la capacité du système à dispenser le traitement. L'engorgement potentiel des centres qui offriront la thérapie a d'ailleurs été une préoccupation de diverses parties prenantes consultées. Advenant la mise en application d'une offre de service, l'impact sur les ressources, notamment les soins intensifs, devra être évalué méticuleusement. Par ailleurs, dans l'éventualité d'une liste d'attente de patients qui surpasserait les capacités du système, il sera nécessaire de définir un processus légitime et équitable de priorisation des patients.

Étant donné le contexte ultraspécialisé au sein duquel la thérapie doit être offerte, la concentration de l'offre de soins en milieu montréalais est présentement une réalité. Cette situation implique que les patients et possiblement leurs proches devront se déplacer sur de plus ou moins longues distances pour bénéficier du traitement. Par ailleurs, les patients et leurs proches seront appelés à demeurer à proximité du centre pour une période d'au moins quatre semaines suivant le traitement. Des frais seront ainsi engagés pour le déplacement, l'hébergement et l'alimentation, en plus du temps consacré qui s'accompagnera possiblement d'une perte de revenus. Des compensations financières sont prévues à cet égard et standardisées à l'échelle du système de santé. De l'avis de certaines parties prenantes, cette situation pourrait malgré tout mener à une iniquité d'accès au traitement en fonction de la proximité du centre et des ressources financières des patients.

Le contexte de dernier recours dans lequel est proposé le traitement va généralement de pair avec une grande vulnérabilité des patients et des proches. La communication de l'ensemble des éléments, y compris les risques et incertitudes, ainsi que de certains renseignements sur le contexte de la thérapie elle-même (comme l'utilisation des cellules pour d'autres fins si cela est prévu) est essentielle à la prise de décision volontaire et éclairée du patient, et au respect de son autonomie. Le fait qu'une compagnie privée étrangère détienne les cellules des patients traités constitue un enjeu éthique quant à la propriété du matériel biologique, qui a été soulevé par certaines parties prenantes. Conséquemment, il sera important d'en informer adéquatement les patients et leurs proches au moment du consentement au traitement. Le transport transfrontalier des cellules, le traitement et la priorisation des commandes des cellules CAR-T ainsi que le peu de contrôle sur l'assurance qualité de la procédure sont des préoccupations qui ont également été soulevées.

Considérant le contexte de développement de l'immunothérapie cellulaire au Québec depuis plusieurs années, il est plausible qu'à moyen terme certaines de ces préoccupations puissent éventuellement être atténuées par une production locale de cellules de type CAR-T. De l'avis de certaines parties prenantes, le déploiement de cette capacité devrait continuer à être encouragé par les payeurs publics, notamment par le maintien et le développement de l'expertise médicale ainsi que par la reconnaissance de l'importance du sujet de recherche par les organismes subventionnaires provinciaux.

7.4 Stratégies de mitigation des risques

Afin de mitiger les risques associés à l'incertitude et d'optimiser l'implantation et l'administration du tisagenlecleucel à des patients atteints de LDGCB r/r, certaines modalités d'introduction pourraient être examinées. Une introduction s'accompagnant d'une collecte de données en contexte réel de soins pourrait s'avérer pertinente et applicable dans le contexte de la présente évaluation. Elle permettrait, entre autres, de réduire les incertitudes issues des limites des connaissances actuelles, bien que d'autres projets soient planifiés. De fait, un ECR (étude BELINDA) et la tenue d'un registre des patients traités à la suite de la commercialisation du tisagenlecleucel sont notamment planifiés par le fabricant. Advenant des décisions positives de remboursement par les provinces canadiennes, les données issues des patients traités au Canada pourront alimenter ce registre.

Une collecte de données en milieu de soins pourrait également fournir de l'information complémentaire et directement applicable au contexte québécois compte tenu des nombreux enjeux liés à l'implantation. Les principaux critères d'intérêt tels que le délai d'administration de la thérapie, le taux de réponse globale, la survie sans progression, la survie globale, le taux des interventions subséquentes (greffe autologue ou allogénique, recours aux immunoglobulines intraveineuses, autre thérapie de type CAR-T) et les effets indésirables à long terme pourraient être documentés. Les investissements et démarches nécessaires pour la mise en œuvre d'un programme seraient facilités par la présence d'un centre certifié de thérapie cellulaire déjà établi au Québec et qui aurait acquis l'expertise du traitement des patients atteints de LDGCB r/r avec le tisagenlecleucel (centre HMR).

En recommandant une introduction sur la base de données précoces et la poursuite du développement de la preuve en contexte réel par un financement public, le système de santé prend la responsabilité de la démonstration de la valeur de la thérapie, soustrayant ainsi au fabricant la charge de poursuivre les études cliniques. Dans le contexte du traitement du LDGCB r/r par la thérapie CAR-T, ce fardeau de la preuve pourrait être jugé acceptable par

les parties prenantes concernées, notamment en raison de critères de priorisation largement acceptés (fardeau de la maladie, potentiel de réponse à un besoin non comblé). Il existe néanmoins un coût d'opportunité associé à l'investissement de ressources (financières, humaines ou organisationnelles) pour le développement de la preuve en contexte réel de soins, et l'acceptabilité sociale de ce coût d'opportunité ne doit pas être tenue pour acquise. Pour pallier cette priorisation complexe, certains systèmes de soins ont choisi de distinguer les enveloppes budgétaires associées au remboursement routinier des technologies de celles consacrées à l'accès facilité à l'innovation. Cette dissociation dans le financement pourrait permettre de distinguer les objectifs propres aux différentes initiatives (promotion de l'innovation versus remboursement de thérapies éprouvées) et, possiblement, de limiter les conséquences, réelles ou perçues, associées au financement de technologies disposant d'une preuve de la valeur thérapeutique limitée.

Il s'agit de la voie qui a été empruntée, notamment en France, pour accélérer l'accès au tisagenlecleucel par l'intermédiaire d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et une procédure de surveillance étroite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)[28], et au Royaume-Uni par le Cancer Drugs Fund (CDF)[29]. Dans le contexte de la mise en service récente du Bureau de l'innovation, issu notamment de la collaboration entre les domaines de la santé, de la recherche et du développement économique, il serait possible d'imaginer un fonds spécial destiné au remboursement temporaire de technologies innovantes prometteuses. Un tel partenariat pourrait soutenir une collecte de données contextualisées qui permettraient la mesure de la valeur ajoutée, avec les objectifs sous-jacents de soutien à la recherche pragmatique et à l'innovation, en plus de la visée première d'accès à des traitements de pointe pour les patients qui pourraient en bénéficier.

De l'avis de plusieurs des parties prenantes consultées, le fardeau de la démonstration de la preuve ne devrait pas reposer sur le système de santé. À ce propos, l'introduction du tisagenlecleucel ne devrait idéalement pas se concrétiser sans être accompagnée d'un partage du risque financier entre le fabricant et le MSSS. Outre la simple négociation des prix, une entente de remboursement liée à l'obtention de résultats de santé pourrait également être envisagée. Cependant, ce type de mécanisme étant complexe à établir, la pertinence et la faisabilité doivent être bien réfléchies, cette dernière avenue pouvant ne pas être adéquate dans certains contextes. À cet égard, un modèle de remboursement lié à l'obtention de résultats de santé pour un produit CAR-T satisfait à plusieurs critères de faisabilité et pourrait éventuellement être considéré.

D'abord, un résultat relatif à la santé pourrait être clairement défini, comme la réponse au traitement ou la survie. Le caractère binaire de ces paramètres permet à un moment donné une mesure claire du résultat. Une entente complexe pourrait être justifiée par le fait qu'un investissement significatif de ressources est requis à court terme pour offrir la thérapie, alors que les avantages potentiels sont prévus à moyen et à long terme. Conséquemment, le modèle d'entente pourrait, à titre d'exemple, impliquer un étalement des paiements sur

28. KYMRIAH 1,2 x 106 – 6 x 108 cellules dispersion pour perfusion [site Web]. Disponible à : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/KYMRIAH-1-2-x-106-6-x-108-cellules-dispersion-pour-perfusion.

29. NHS England announces groundbreaking new personalised therapy for children with cancer [site Web]. https://www.england.nhs.uk/2018/09/nhs-england-announces-groundbreaking-new-personalised-therapy-for-children-with-cancer/.

quelques années (p. ex. 5 ans) suivant l'obtention de résultats prédéfinis. Ce type d'entente pourrait de plus permettre de diminuer l'impact budgétaire immédiat associé à l'introduction de la thérapie. Ainsi, selon les modalités de l'entente, il est possible que les bénéfices engendrés puissent significativement surpasser le fardeau associé à son opérationnalisation.

8 RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION

Les membres du comité délibératif ont reconnu, avec une position faiblement majoritaire[30], le caractère prometteur du tisagenlecleucel (Kymriah[MC]) pour le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LDGCB r/r) qui sont jugés en impasse thérapeutique. Les membres ont estimé que les données probantes soumises et disponibles sont trop immatures pour leur permettre de reconnaître avec confiance la valeur thérapeutique de ce traitement. Ils ont cependant reconnu la gravité de la condition et l'importance du besoin non comblé.

Les membres du comité délibératif sont d'avis que cette thérapie devrait être mise à la disposition des patients atteints d'un LDGCB r/r, mais uniquement en présence de modalités de remboursement qui tiendraient compte du contexte d'incertitude élevée.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres du comité qui se sont prononcés en faveur ont souligné que les résultats issus des premières études sont prometteurs, avec des taux de réponse globale d'environ 50 %, et ce, malgré de nombreux échecs aux traitements antérieurs. Bien que nécessitant un plus long suivi, les données suggèrent de plus que cette rémission pourrait être maintenue pendant plusieurs mois chez certains patients. Les membres ont toutefois indiqué qu'à ce jour il est impossible d'estimer l'ampleur de l'effet réel et la durée de la rémission, ni d'identifier les patients qui répondront au traitement. En revanche, certains ont rappelé que cette réalité est courante dans le domaine de la cancérologie.
- Compte tenu de l'immaturité des données, une incertitude importante est soulignée par les membres du comité en ce qui concerne l'innocuité à long terme. Ils ont malgré tout jugé le profil d'innocuité acceptable, l'absence d'autres options thérapeutiques militant en faveur d'une propension plus grande au risque de la part des patients.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres du comité qui se sont prononcés en défaveur n'ont pas reconnu le caractère prometteur de la thérapie compte tenu du faible niveau de preuve. Ils étaient d'avis que les données d'efficacité cliniques reposent sur une preuve scientifique de faible qualité et que des données plus robustes sont requises. Certains membres ont de plus souligné que l'efficacité clinique du tisagenlecleucel est similaire à celle des traitements existants, lorsque les données sont rapportées en intention de traiter.

Par ailleurs, les membres du comité délibératif ont exprimé de nombreuses préoccupations relativement à l'intégration de cette thérapie au panier de services, dont, notamment :

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

30. 10 membres pour; 7 membres contre.

- Le coût de la thérapie est jugé très élevé au regard des avantages cliniques projetés sur la base des données disponibles. Le ratio entre l'efficacité et les coûts est assorti d'une grande marge d'incertitude. De plus, l'impact budgétaire est important.
- La thérapie présente un niveau élevé de toxicité aiguë qui nécessite une expertise de pointe pour maîtriser les complications. L'impact sur la gestion hospitalière, notamment sur l'utilisation des ressources en soins intensifs, constitue une grande préoccupation, et ce, particulièrement dans l'optique d'une offre de service à l'échelle canadienne.
- Les enjeux d'iniquité d'accès pour les patients qui habitent à distance des centres de thérapie pour le moment concentrés à Montréal. Des compensations financières sont prévues à cet égard, mais elles sont probablement insuffisantes pour atténuer le fardeau financier des usagers.
- Plusieurs enjeux logistiques ont été soulevés dont ceux liés à la manutention des cellules, à la propriété du matériel biologique, au transport transfrontalier des cellules, au processus d'assurance qualité et à la priorisation des commandes dans un contexte ou un seul centre doit répondre aux besoins de l'ensemble de l'Amérique du Nord.
- Il est essentiel de divulguer toute l'information disponible sur les avantages cliniques, les incertitudes et les risques relatifs à cette modalité de traitement afin que les patients puissent véritablement faire un choix libre et éclairé.
- Le caractère disruptif de ce type de thérapie innovante et l'importance de consolider l'expertise et la compétitivité du Québec dans un domaine où il fait office de chef de file à l'échelle canadienne et internationale sont des éléments importants à considérer.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Recommandation

Malgré l'incertitude concernant la valeur thérapeutique, compte tenu du caractère très prometteur du tisagenlecleucel dans le traitement des personnes atteintes d'un LDGCB r/r, l'INESSS estime que son remboursement pourrait constituer une option juste et raisonnable dans la mesure où les orientations suivantes seront respectées :

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

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour le tisagenlecleucel (Kymriah[MC]) est la suivante :

- pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique, y inclus les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome 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 :
  - maladie positive pour le marqueur CD19;
  - statut de performance ECOG de 0 ou 1;
  - espérance de vie d'au moins 12 semaines;
  - ne pas avoir reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

Considérations liées à l'implantation

1 L'impact de l'introduction du tisagenlecleucel sur la gestion hospitalière, notamment sur l'utilisation des ressources en soins intensifs, constitue une grande préoccupation. Toute offre de service devrait être méticuleusement planifiée afin de se doter des ressources nécessaires pour ne pas compromettre l'accessibilité des soins et services courants dans les centres hospitaliers concernés.

2 Une collecte de données en contexte réel de soins soutenue par le fabricant permettrait d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie en apportant 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 type des traitements ultérieurs (p. ex. chimiothérapies, greffe);
   - l'incidence des complications graves.

RÉFÉRENCES

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.

Bach PB, Giralt SA, Saltz LB. FDA approval of tisagenlecleucel: Promise and complexities of a $475 000 cancer drug. JAMA 2017;318(19):1861-2.

Baybutt TR, Flickinger JC Jr, Caparosa EM, Snook AE. Advances in chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapies for solid tumors. Clin Pharmacol Ther 2018 [Epub ahead of print].

Borchmann P, Tam CS, Jäger U, McGuirk JP, Holte H, Walke EK, et al. An updated analysis of JULIET, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [23rd Congress of the European Hematology Association; Stockholm, Sweden]. HemaSphere 2018;2(Suppl 1):347 [abstract S799].

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th Edition. Ottawa, ON : CADTH; 2017. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf.

Chaganti S, Illidge T, Barrington S, Mckay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016;174(1):43-56.

Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/ refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017;35(19):2125-32.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32(27):3059-68.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999;17(4):1244.

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010;116(12):2040-5.

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, Ballerini PF, Iannitto E, Russo F, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64(5):907-16.

Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoéconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014;32(31):3490-6.

Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017;130(16):1800-08.

De Lima Lopes G et Nahas GR. Chimeric antigen receptor T cells, a savior with a high price. Chin Clin Oncol 2018;7(2):21.

Dominici M, Nichols KM, Levine AD, Rasko JE, Forte M, O'Donnell L, et al. Science, ethics and communication remain essential for the success of cell-based therapies. Brain Circ 2016;2(3):146-51.

European Medicines Agency (EMA). Kymriah: Assessment report. International non-proprietary name: tisagenlecleucel. Londres, Angleterre : EMA; 2018. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART immunotherapy: Development, success, and translation to malignant gliomas and other solid tumors. Front Oncol 2018;8:453.

Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nat Med 2018;24(1):20-8.

Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Hoog M, Bhagnani T, et al. Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. Future Sci OA 2018;4(7):FSO322.

Ghorashian S, Amrolia P, Veys P. Open access? Widening access to chimeric antigen receptor (CAR) therapy for ALL. Exp Hematol 2018;66:5-16.

Gisselbrecht C. Is there any role for transplantation in the rituximab era for diffuse large B-cell lymphoma? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012(1):410-6.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28(27):4184-90.

Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012;30(28):3460-7.

Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2006;24(25):4116-22.

Harrison R, Gracias A, Mitchell W. Translating regenerative medicine science into clinical practice: The local to global pivot. Cell Gene Therapy Insights 2018;4(5):469-83.

Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2013;121(12):2253-63.

Imbach KJ, Patel A, Levine AD. Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. Cell Gene Therapy Insights 2018;4(4):295-307.

Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. J R Stat Soc Ser A Stat Soc 2009;172(2):383-404.

Jecker NS, Wightman AG, Rosenberg AR, Diekema DS. From protection to entitlement: selecting research subjects for early phase clinical trials involving breakthrough therapies. J Med Ethics 2017;43(6):391-400.

Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, June CH. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. Sci Transl Med 2011;3(95):95ra73.

Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R. Immunotherapy in older adults with advanced cancers: Implications for clinical decision-making and future research. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;(38):400-14.

Le Bris Y et Béné MC. Le point sur les CAR T-cells. Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2016;4(4):202-9.

Madden DL. From a patient advocate's perspective: Does cancer immunotherapy represent a paradigm shift? Curr Oncol Rep 2018;20(1):8.

Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 2018 [Epub ahead of print].

Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ. Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. Health Aff (Millwood) 2017;36(10):1698-700.

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018;378(5):439-48.

Maziarz RT, Bishop MR, Tam CS, Borchmann P, Jaeger U, McGuirk JP, et al. Patient-reported quality of life (QoL) following CTL019 infusion in adult patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood 2017;130(Suppl 1):5215 [abstract].

McConville P. Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. Bioethics 2017;31(9):711-5.

McLaughlin P. The indolent B-cell lymphomas. Cancer Treat Res 2006;131:89-120.

Miliotou AN et Papadopoulou LC. CAR T-cell therapy: A new era in cancer immunotherapy. Curr Pharm Biotechnol 2018;19(1):5-18.

Milone MC, Fish JD, Carpenito C, Carroll RG, Binder GK, Teachey D, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. Mol Ther 2009;17(8):1453-64.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Tarifs interprovinciaux pour les transplantations de moelle osseuse et de cellules souches 2017-2018 - Annexe 3 à la circulaire 2017-015 (p.16-18). Normes et pratiques de gestion, tome II. Québec, Qc : MSSS; 2017a. Disponible à : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/4650835be7ccecf8852580f90055aacb?OpenDocument.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Prix de journée interprovinciaux et prix de journée pour les nouveaux-nés 2017-2018 - Annexe 4 à la circulaire 2017-015. Normes et pratiques de gestion, tome II. Québec, Qc : MSSS; 2017b. Disponible à : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/4650835be7ccecf8852580f90055aacb?OpenDocument.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Particularités s'appliquant au déplacement intrarégional et interrégional des usagers entre établissements - Annexe 1 à la circulaire 2009-005. Normes et pratiques de gestion, tome II. Québec, Qc : MSSS; 2009. Disponible à : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/1408dde9f1fb5b2a852576010054d885?OpenDocument.

Montoto S et Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. J Clin Oncol 2011;29(14):1827-34.

Mueller KT, Grupp SA, Maude SL, Levine JE, Pulsipher MA, Boyer MW, et al. Immunogenicity of tisagenlecleucel in patients with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). J Clin Oncol 2018;36(15 Suppl):3044 [abstract].

Mueller KT, Maude SL, Porter DL, Frey N, Wood P, Han X, et al. Cellular kinetics of CTL019 in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. Blood 2017;130(21):2317-25.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-cell lymphomas. Version 4.2018. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2018. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Novartis. Package insert (Prescribing information). East Hanover, NJ : Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018. Disponible à : https://www.fda.gov/downloads/UCM573941.pdf.

Novartis. Data on file. JULIET 8th December 2017 cut/off date. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017a.

Novartis. Data on file. Response to supplemental information request. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017b.

Nowakowski GS, Blum KA, Kahl BS, Friedberg JW, Baizer L, Little RF, et al. Beyond RCHOP: A blueprint for diffuse large B cell lymphoma research. J Natl Cancer Inst 2016;108(12):djw257.

Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. J Hematol Oncol 2018;11(1):35.

Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: How reliable is the relationship? Health Qual Life Outcomes 2009;7:27.

Saudemont A, Jespers L, Clay T. Current status of gene engineering cell therapeutics. Front Immunol 2018;9:153.

Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 2009;114(17):3533-7.

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2018 [Epub ahead of print].

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Primary analysis of JULIET: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2017a;130(Suppl 1):577 [abstract].

Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 2017b;377(26):2545-54.

Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329(14):987-94.

Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto, ON : SCC; 2017. Disponible à : http://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf?la=fr-CA.

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v116-25.

Vaidya R et Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. Ann Oncol 2014;25(11):2124-33.

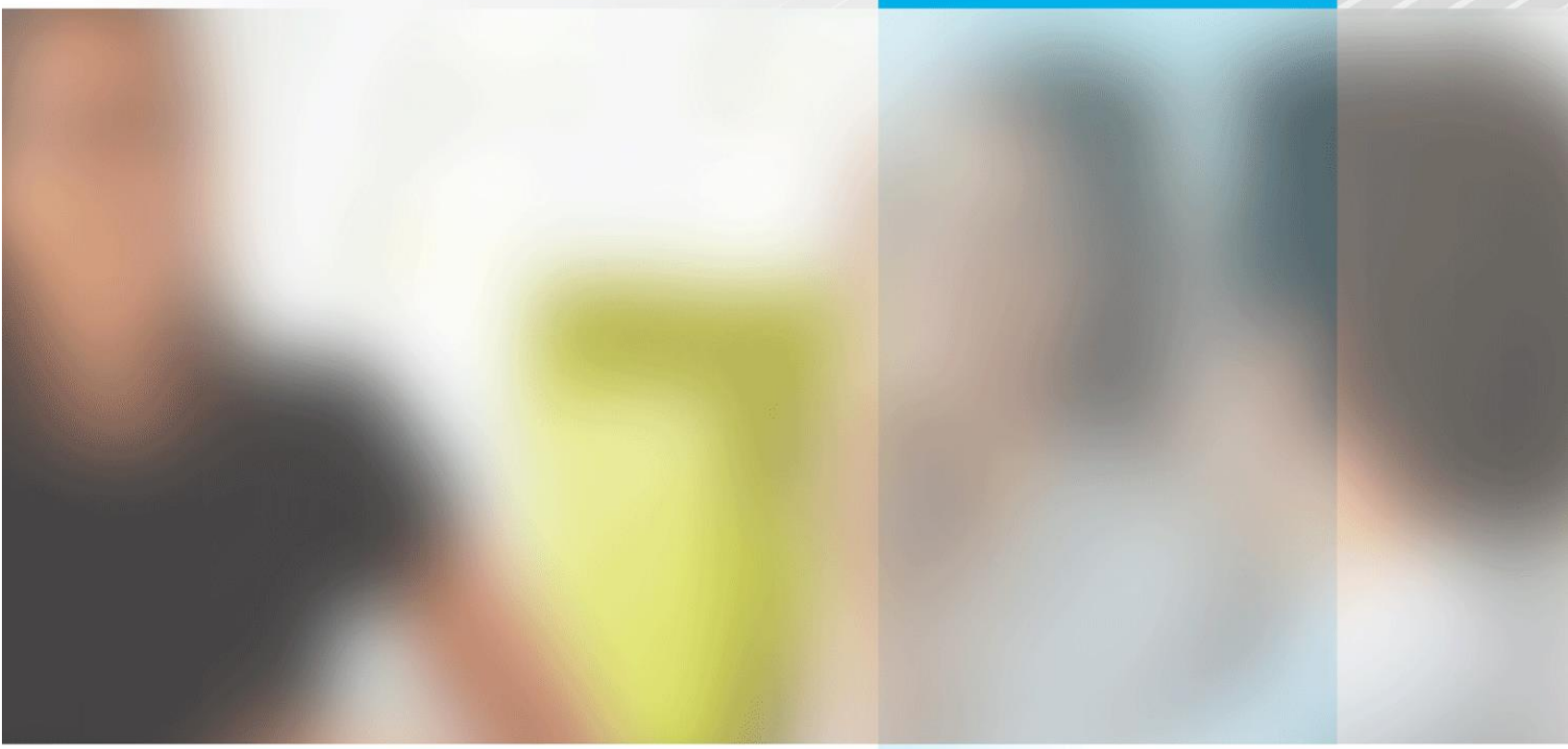
Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant 2017;52(2):216-21.

Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016;51(1):51-7.

Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer 2017;104(12S):S43-S58.

Yip A et Webster RM. The market for chimeric antigen receptor T cell therapies. Nat Rev Drug Discov 2018;17(3):161-2.

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



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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