

AVIS

Tisagenlecleucel pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B récidivante 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



Tisagenlecleucel pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B récidivante ou réfractaire

Rédigé par
Richard Bisailon
Nina N. Mombo
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

Richard Bisailon, Ph. D.
Nina N. Mombo, 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 978-2-550-83155-6 (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 de la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B récidivante ou
réfractaire. Rapport rédigé par Richard Bisailon, Nina N. Mombo, Sara Beha, Marie-Ève Brouard, Sylvie
Arbour et Mélanie Béland. Québec, Qc : INESSS; 72 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 la perspective des professionnels et des gestionnaires du réseau ainsi que celle des patients, 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, l'INESSS contribue à mobiliser les acteurs concernés pour l'amélioration des soins et des services à la population. Il agit dans un souci constant d'équité et d'éthique.

Comité consultatif

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

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

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

D^r Philippe Juvet, intensiviste, CHU Sainte-Justine

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie du Québec – Université Laval

D^r 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

M^{me} Elizabeth Lye, conseillère scientifique, Lymphome Canada

M^{me} Lucie Payette, comité patients, survivants et proches aidants, Coalition priorité cancer au Québec

M^{me} Nadine Prévost, chef principale, engagement communautaire, Société de leucémie et lymphome du Canada

M^{me} Carol Beaudry, directrice provinciale, services aux familles, recherche et partenariats, Leucan

Panel de citoyens

M^{me} Françoise Alarie

M. Louis-Philippe Corbeil Girard

M. Pierre-Luc Désilets

M. Serge Desrochers

M. Claude Fortin

M^{me} Marie-Claire Goulet

M^{me} Marie-Elyse Lafaille-Magnan

M. Guy Poulin

M^{me} 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 délibérer et de statuer sur les recommandations.

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

Présidence

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

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 Juvet, 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'économie 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

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

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

Vice-présidence

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

Membres

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

D^r 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

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

Vice-présidence

D^r Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, CISSS des Laurentides

Membre

M^{me} 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 :

D^r Henrique Bittencourt, hémato-oncologue, CHU Sainte-Justine

M^{me} 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

D^r Lambert Busque, hématologue, Service d'hémo-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)

M^{me} Chantal Baron, chef clinico-administratif, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r Luigina Mollica, hématalogue, Service d'hémo-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

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

D^{re} Isabelle Fleury, hémo-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 CAR-T. Les protocoles de recherche proviennent de plusieurs compagnies différentes et concurrentes. 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 CAR-T de compagnies concurrentes. Le CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal possède un centre de thérapie cellulaire qui permet la création des lymphocytes CAR-T (peu importe la compagnie pharmaceutique).
- a agi à titre de membre d'un comité-conseil de Novartis et de compagnies concurrentes sur les lymphocytes CAR-T.
- est coauteure des publications associées à l'étude JULIET et sur les lymphocytes CAR-T publiées par Novartis. Elle a présenté au Congrès annuel des hémo-oncologues québécois en juin 2018 une revue des lymphocytes CAR-T des différentes compagnies concurrentes.

- 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)

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

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

Comité consultatif (2017, Tassigna^{MC}; 2017, Revolade^{MC}; 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 en 2018 sur Fragmin^{MC} et en 2018 avec Thrombose Canada. Amgen : comités consultatifs 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).

D^r Philippe Jouvett, 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 cellules CAR-T.

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'association 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 ABRÉVIATIONS	XII
GLOSSAIRE	XIV
MANDAT	1
1 MÉTHODES	2
1.1 Questions d'évaluation	2
1.2 Démarche d'évaluation	2
1.3 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	3
2 LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÜE À CELLULES B : CONTEXTE	4
2.1 Portrait de la LLA	4
2.2 Stratégie thérapeutique pour la LLA-B	6
2.3 Besoins cliniques non comblés	9
2.4 Perspective des patients	9
3 THÉRAPIE CELLULAIRE CAR-T ANTI-CD19 : TISAGENLECLEUCEL	11
3.1 Mécanisme d'action	11
3.2 Processus de fabrication	12
3.3 Développement clinique	13
3.4 Indications thérapeutiques du tisagenlecleucel et décision de remboursement	16
3.5 Contexte québécois	18
3.6 Perspective citoyenne	18
4 EFFICACITÉ, INNOCUITÉ ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE DU TISAGENLECLEUCEL	19
4.1 Résultats de la recherche documentaire	19
4.2 Efficacité clinique du tisagenlecleucel : études B2101J, B2205J et B2202	19
4.3 Données portant sur l'innocuité	25
4.4 Impact sur la qualité de vie	29
4.5 Perspective des patients et de leurs proches	30
4.6 Valeur thérapeutique du tisagenlecleucel	31
5 COÛT DE LA THÉRAPIE ET EFFICIENCE	36
5.1 Revue de la littérature	36
5.2 Coût de l'intervention (Québec)	38
5.3 Efficience du tisagenlecleucel (Québec)	41
6 IMPACTS SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ET LA SOCIÉTÉ	49

6.1	Population cible	49
6.2	Analyse d'impact budgétaire	49
6.3	Impact financier pour le patient et les proches aidants	52
6.4	Enjeux organisationnels	53
6.5	Enjeux réglementaires	55
6.6	Enjeux sociaux et éthiques	55
6.7	Perspective des citoyens	57
7	DISCUSSION	58
7.1	Valeur thérapeutique du tisagenlecleucel	58
7.2	Efficience du tisagenlecleucel	59
7.3	Impact sur l'organisation du système de santé et la société	59
8	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION	61
9	RECOMMANDATION DE L'INESSS	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Information relative à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2	Classification de la LLA selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [Arber <i>et al.</i> , 2016]	4
Tableau 3	Facteurs pronostiques de la LLA-B <i>de novo</i>	5
Tableau 4	Définition des critères d'évaluation	15
Tableau 5	Indications thérapeutiques du tisagenlecleucel	17
Tableau 6	Caractéristiques des études incluses	19
Tableau 7	Flux des patients	20
Tableau 8	Principales caractéristiques des patients des études B2101J, B2205J et B2202	21
Tableau 9	Résultats sur l'efficacité clinique selon les études B2101J, B2205J et B2202	22
Tableau 10	Décès survenus pendant les études B2101J, B2205J et B2202	25
Tableau 11	Sommaire des événements indésirables survenus au cours des études B2101J, B2205J et B2202	27
Tableau 12	Scores du PedsQL et EQ-5D avant et après l'administration du tisagenlecleucel (date de clôture : 25 avril 2017)	30
Tableau 13	Principales études qui ont évalué les résultats de patients atteints d'une LLA r/r à la suite de plus de deux thérapies systémiques	33
Tableau 14	Sommaire des estimations sur l'efficacité du tisagenlecleucel à partir de données extraites de la littérature	37
Tableau 15	Estimation des coûts liés au traitement des patients atteints de LLA-B r/r avec le tisagenlecleucel	40
Tableau 16	Coût moyen associé à l'usage du tisagenlecleucel pour un patient (année 1)	41
Tableau 17	Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tisagenlecleucel comparativement au schéma à base de clofarabine et au blinatumomab selon l'horizon temporel (INESSS) – scénario 1	46

Tableau 18	Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tisagenlecleucel comparativement au schéma à base de clofarabine et au blinatumomab selon l'horizon temporel (INESSS) – scénario 2	47
Tableau 19	Résultats différentiels (tisagenlecleucel vs schéma à base de clofarabine) pour chacun des scénarios, horizon temporel de 70 ans (INESSS)	47
Tableau 20	Résultats différentiels (tisagenlecleucel vs blinatumomab) pour chacun des scénarios, horizon temporel de 70 ans (INESSS)	48
Tableau 21	Estimation de l'incidence de la LLA-B au Québec.....	49
Tableau 22	Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire	50
Tableau 23	Impact budgétaire du tisagenlecleucel selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux.....	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme de traitement de la LLA-B (pédiatrique)	6
Figure 2	Algorithme de traitement de la LLA-B (jeune adulte)	8
Figure 3	Récepteur chimérique anti-CD19 (CAR-T)	11
Figure 4	Processus de fabrication du tisagenlecleucel.....	12
Figure 5	Déroulement des études B2101J, B2205J et B2202	14
Figure 6	Courbes de Kaplan-Meier sur la durée de la rémission selon les études B2205J et B2202	23
Figure 7	Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale selon les études B2205J et B2202	24
Figure 8	Taux de rémission global rapporté selon le sous-groupe analysé.....	25
Figure 9	Trajectoire de soins des patients atteints de LLA-B r/r traités avec le tisagenlecleucel	39

RÉSUMÉ

Contexte

Au Canada, la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les enfants âgés de 0 à 14 ans (32 % des cas). La LLA à précurseurs B compte pour 80 à 85 % des cas. Selon le registre du Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), entre 2007 et 2013, le taux de survie à 5 ans des enfants âgés de 0 à 19 ans atteints de LLA a été de 91 % et la probabilité de survie à 10 ans a varié entre 77 % et 85 %.

Les patients qui ne répondent pas au traitement initial (LLA réfractaire) ou qui présentent une récurrence (environ 15 % des cas) ont un pronostic défavorable. Plusieurs protocoles de chimiothérapie de sauvetage administrés seuls ou en association avec d'autres molécules ou avec une immunothérapie (p. ex. blinatumomab ou inotuzumab ozogamicine) peuvent conduire à une rémission complète. Une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques peut ensuite être réalisée afin de consolider la réponse au traitement, lorsqu'un donneur est disponible. La période de rémission est alors prolongée, mais le taux de survie globale reste faible. Ainsi, le manque d'options thérapeutiques efficaces demeure.

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 administré pour traiter des cancers hématologiques, dont la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B récidivante ou réfractaire (LLA-B 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 savoir 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'efficacité 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 la Société de leucémie et lymphome du 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 (B2101J : 95 %; B2205J : 69 %; B2202 : 81 %, selon une analyse *per protocol*) est jugée importante chez les patients qui présentent un stade avancé de la maladie. Ces taux de réponse apparaissent plus faibles selon une analyse en intention de traiter (B2101J : 80 %; B2205J : 55 %; B2202 : 66 %). Néanmoins, la réponse survient rapidement (dès les trois premiers mois suivant l'administration du traitement) et elle semble profonde, tel qu'illustré par le taux de patients négatifs pour la maladie résiduelle minimale (B2101J : 86 %; B2205J : 64 %; B2202 : 81 %). Les résultats de l'étude B2101J ont montré que la réponse peut se maintenir dans le temps en l'absence de traitement ultérieur (médiane : 33,4 mois). Les données sur la survie globale demeurent toutefois immatures (médiane de 38 mois [B2101J], 24 mois [B2205J] et 19 mois [B2202]), avec des taux estimés entre 63 % et 76 % à 1 an, et l'ampleur de la réponse au traitement reste difficile à évaluer en raison de l'absence de comparaison directe. De plus, entre 25 % et 39 % des patients qui ont reçu le traitement au cours des études B2101J, B2205J et B2202 sont décédés, la majorité à la suite de la progression de la maladie.

Il est à noter que de 15 % à 21 % des patients enrôlés dans les études n'ont pu recevoir le traitement, principalement en raison de la progression de leur maladie ou de défaillances de la production. 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.

Innocuité

Au cours de l'étude B2202, tous les patients qui ont été traités avec le tisagenlecleucel ont vécu des événements indésirables, la majorité de grade 3 ou plus. 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 de grade 3 ou 4 (entre 38 % et 47 %) a été similaire dans les trois études B2101J, B2205J et B2202. 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 qui ont présenté des

événements neurologiques sévères (grade 3 et plus : 13 % dans l'étude B2202) ont reçu les soins de soutien nécessaires. Une autre complication possible est l'aplasie des cellules B prolongée qui peut mener à des infections et qui impose la prise en charge des symptômes par des injections mensuelles d'immunoglobulines. Aucun décès lié au traitement par le tisagenlecleucel n'a été rapporté lors des études.

Qualité de vie

Les données de l'étude B2202 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 B2101J, B2205J et B2202 avec les études de deux traitements comparateurs (blinatumomab et schéma à base de clofarabine) semble montrer des taux de réponse globale plus importants et une réponse plus durable avec le tisagenlecleucel. Toutefois, cette comparaison comporte certaines limites, ce qui restreint la portée des conclusions. Le rapport entre les avantages et les risques associés au tisagenlecleucel apparaît néanmoins favorable à court terme en raison de l'importance de l'effet observé; il devra être réévalué à la lumière de nouvelles données plus robustes.

Données économiques

Compte tenu de l'absence de données cliniques comparatives avec le schéma à base de clofarabine et le blinatumomab, 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. Si des avantages cliniques importants se maintiennent à long terme, le ratio coût-utilité différentiel s'élèverait à environ 54 000 \$/ QALY gagné comparativement au schéma à base de clofarabine et à un peu plus de 60 000 \$/QALY gagné comparativement au blinatumomab. S'il advient que les cellules CAR-T persistent, l'aplasie des cellules B pourrait être maintenue et un traitement avec des immunoglobulines (environ 20 000 \$/année) pourrait être dispensé jusqu'à la récurrence de la maladie ou jusqu'au décès du patient. Ainsi, le ratio coût-utilité différentiel varierait de 85 000 \$/QALY gagné à 93 000 \$/QALY gagné selon le comparateur considéré. Lorsque l'ensemble des sources d'incertitude déterminées par l'INESSS sont prises en considération et si la promesse de valeur thérapeutique à long terme est avérée, la probabilité que ces ratios soient d'au plus 100 000 \$/QALY gagné est de 6 % et de 19 % (selon le comparateur choisi). À titre informatif, ces mêmes probabilités atteignent 100 % pour des ratios d'au plus 200 000 \$/QALY gagné. Si toutefois les avantages cliniques ne sont pas maintenus à plus long terme, le ratio coût-utilité différentiel pourrait être jusqu'à huit fois plus élevé par rapport aux deux comparateurs choisis.

Il s'agit d'une technologie coûteuse qui cible une population estimée à au plus 5 à 6 personnes annuellement. Son usage engendrerait des coûts pour le système public de soins de santé et de services sociaux de l'ordre de ■■■ au cours des trois premières années. 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 5,5 M\$ et 8,6 M\$.

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

Les patients à qui on a administré le tisagenlecleucel et leurs proches ont rapporté avoir choisi cette option car elle leur offrait un dernier espoir. Même si, pour certains proches, l'incertitude entourant l'efficacité et l'innocuité du traitement à long terme subsiste, pour d'autres le prolongement d'une vie, possiblement de bonne qualité, surpasse les risques à long terme. 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 risques si leur leucémie devenait récidivante ou réfractaire.

Les citoyens consultés se sont dits préoccupés par de nombreux éléments associés 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 à propos de l'impact potentiel de la thérapie sur le système de santé et la société, que ce soit sur le plan de l'engorgement possible des hôpitaux, des conséquences économiques et de l'accessibilité du traitement. Ils ont finalement 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 compris la situation actuelle de monopole du fabricant, la possibilité d'effets indésirables 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, une attention particulière a été portée à la prise de décision volontaire et éclairée.

Délibération

Les membres du comité délibératif ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique du tisagenlecleucel (Kymriah^{MC}) pour le traitement des enfants et des jeunes adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B récidivante ou réfractaire (LLA-B r/r). Conséquemment, les membres ont été d'avis que cette thérapie devrait être administrée aux patients atteints d'une LLA-B r/r si une mesure d'atténuation du fardeau économique est appliquée.

Motifs de la position unanime

Les membres du comité ont reconnu la valeur thérapeutique du tisagenlecleucel et ont convenu des éléments suivants :

- Le tisagenlecleucel est un traitement de dernier recours pour lequel la fenêtre thérapeutique est étroite, et il y a urgence d'agir. Les traitements actuellement disponibles pour ces patients sont peu efficaces et essentiellement palliatifs.
- Les résultats suggèrent des effets cliniquement significatifs avec un taux de réponse globale d'environ 80 % à trois mois et une rémission durable chez certains patients qui se trouvaient dans une impasse thérapeutique après plusieurs échecs de traitements antérieurs. Le taux de survie sans progression de la maladie à 12 mois est d'environ 50 %.
- La preuve scientifique à l'appui demeure limitée, mais les membres sont d'avis que le risque de biais est mitigé par l'ampleur de l'effet observé.
- L'incertitude relative à l'innocuité à long terme subsiste, mais le profil d'innocuité est acceptable, l'absence d'options thérapeutiques militant en faveur d'une propension plus grande à l'acceptation du risque de la part des patients.

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

- Le coût de la thérapie est élevé. Le ratio entre l'efficacité et les coûts est assorti d'une grande marge d'incertitude.
- 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, mais 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 et leurs proches 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

L'INESSS recommande à la ministre de rembourser le tisagenlecleucel (Kymriah^{MC}) si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en application.

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour le tisagenlecleucel (Kymriah^{MC}) est la suivante :

- ◆ pour le traitement des enfants et des jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B dont la maladie est réfractaire ou a récidivé après une greffe de cellules souches allogéniques ou pour ceux qui n'y sont pas admissibles, ou qui ont subi une deuxième rechute ou plus. Les patients doivent de plus satisfaire aux critères suivants :
 - maladie positive pour le marqueur CD19;
 - statut de performance Karnofsky/Lansky ≥ 50 ;
 - 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 devra 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. Compte tenu des incertitudes relatives à l'efficacité thérapeutique et à l'innocuité à plus long terme ainsi qu'à l'efficience, la pertinence de l'offre de service et ses modalités devraient être réévaluées ultérieurement à la lumière des nouvelles données disponibles. Un horizon temporel de trois ans devrait permettre de confirmer avec plus de certitude les résultats.

SUMMARY

Tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia

Background

In Canada, acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the cancer most commonly diagnosed in children aged 0 to 14 years (32% of cases). B-precursor ALL accounts for 80% to 85% of cases. According to the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) registry, between 2007 and 2013, the 5-year survival rate among 0- to 19-year-olds with ALL was 91% and the probability of survival at 10 years varied between 77% and 85%. Patients who do not respond to initial therapy (refractory ALL) or who experience a relapse (approximately 15% of cases) have a poor prognosis. Several salvage chemotherapy protocols administered alone or in combination with other drugs or with immunotherapy (e.g., blinatumomab or inotuzumab ozogamicin) can lead to complete remission. An allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can then be performed to enhance the response to treatment, if a donor is available. The period of remission is thereby extended, but the overall survival rate is low. Thus, there remains a lack of effective treatment options.

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 relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL). 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 on both 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's 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 Leukemia and Lymphoma Society of 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 (B2101J: 95%; B2205J: 69%; B2202: 81%, based on a per-protocol analysis), is considered substantial in patients with an advanced stage of the disease. These response rates appeared to be lower in the intent-to-treat analysis (B2101J: 80%; B2205J: 55%; B2202: 66%). Nonetheless, the response was rapid (occurring as early as the first 3 months after treatment), and it seemed profound, as evidenced by the percentage of minimal residual disease-negative patients (B2101J: 86%; B2205J: 64%; B2202: 81%). The results of study B2101J showed that the response can be long-lasting without subsequent treatments (median: 33.4 months). The overall survival data are, however, immature (median 38 months [B2101J], 24 months [B2205J] and 19 months [B2202]), with rates estimated at between 63% and 76% at 1 year, and the extent of the response to treatment is difficult to determine because there is no direct comparison. In addition, between 25% and 39% of the patients who received the therapy in studies B2101J, B2205J and B2202 died, most following disease progression.

It should be noted that the treatment could not be administered to 15% to 21% of the patients enrolled in the studies, mainly because of disease progression or production failures. Although the data on tisagenlecleucel are from uncontrolled trials with a weak level of evidence, the experts consider their designs acceptable, given the absence of a standard, effective third-line treatment.

Safety

In study B2202, 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 at grade 3 or 4 (between 38% and 47%) was similar in the three studies B2101J, B2205J and B2202. 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 who experienced severe neurological events (grade 3 and higher: 13% in study B2202) received the necessary support care. 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 study B2202 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 studies B2101J, B2205J and B2202 with the studies of two comparator therapies (blinatumomab and clofarabine-based regimen) seems to show higher overall response rates and a more durable response with tisagenlecleucel. However, this comparison has certain limitations, which affects the significance of the conclusions. The risk-benefit ratio for tisagenlecleucel nonetheless seems favourable in the short term because of the size of the observed effect. It will need to be reassessed in light of new, more robust data.

Economic data

Given the absence of comparative clinical data with the clofarabine-based regimen and blinatumomab, 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. If considerable clinical benefits persist over the long term, the incremental cost-utility ratio would be approximately \$54,000/QALY gained compared to the clofarabine-based regimen and slightly more than \$60,000/QALY gained compared to blinatumomab. In the event that the CAR-T cells persist, B-cell aplasia could be maintained, and treatment with immunoglobulins (approximately \$20,000/year) could be provided until the disease relapses or the patient dies. Therefore, the incremental cost-utility ratio would vary from \$85,000/QALY gained to \$93,000/QALY gained, depending on the comparator considered. When all the sources of uncertainty identified by INESSS are taken into account, and if the promise of long-term therapeutic value is confirmed, the probability that these ratios would be at least \$100,000/QALY gained is 6% and 19% (depending on the comparator chosen). For information purposes, these probabilities reach 100% for ratios of at most \$200,000/QALY gained. Yet, if the clinical benefits do not persist over the longer term, the incremental cost-utility ratio could be up to eight times higher in relation to the two comparators chosen.

Tisagenlecleucel is a costly technology intended for a population estimated at most at 5 or 6 people a year. Its use would generate costs to the public health-care and social services system in the order of ■ million for the first 3 years. 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 \$5.5 million to \$8.6 million.

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

The patients who had received tisagenlecleucel and their families reported having chosen this option because it offered a last hope. Even if, for certain families, the uncertainty surrounding the long-term efficacy and safety of this therapy persists, for others, prolonging a life, possibly of good quality, outweighs the long-term risks. The representatives of patient associations consulted said, in fact, that, given the last-resort context, the uncertainties associated with tisagenlecleucel's long-term efficacy and safety 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 accept the risks, if their leukemia 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 manufacturing 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. Lastly, they stressed the importance of maintaining Québec 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 possibility of 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 was given to informed decision-making.

Deliberation

The members of the deliberative committee unanimously recognized the therapeutic value of tisagenlecleucel (Kymriah™) in the treatment of children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL). Consequently, the members are of the opinion that this therapy should be administered to patients with r/r B-ALL, if a measure for mitigating the economic burden is put in place.

Reasons for the unanimous position

The committee members recognized the therapeutic value of tisagenlecleucel and agreed on the following:

- Tisagenlecleucel is a last-resort therapy for which the therapeutic window is narrow, so one must act quickly. The currently available treatments for these patients are ineffective and basically palliative in nature.
- The results suggest clinically significant effects, with a 3-month overall response rate of approximately 80% and a durable remission in some patients for whom there was no further therapeutic options after multiple previous treatment failures. The 12-month progression-free survival rate is approximately 50%.
- The scientific data in support of this therapy is limited, but the members are of the opinion that the risk of bias is mitigated by the size of the observed effect.
- The uncertainty regarding tisagenlecleucel's long-term safety remains, but its safety profile is acceptable, the absence of therapeutic options contributing greatly to patients' increased willingness to accept the risk.

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

- The cost of the therapy is high, and its cost-effectiveness is subject to a wide margin of uncertainty.
- 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 scale.

- 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 and their families can make a truly informed decision making.
- 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

Recommendation

INESSS recommends to the Minister that tisagenlecleucel (Kymriah™) be covered, if a measure for mitigating the economic burden is put in place.

Indication recognized for coverage

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

- ♦ for the treatment of pediatric and young adult patients aged 3 to 25 years with B-cell acute lymphocytic leukemia who are refractory or have relapsed after an allogenic stem cell transplant or for those who are ineligible for such a transplant or have experienced second or later relapse. In addition, patients must meet all of the following criteria:
 - disease positive for the CD19 marker;
 - Karnofsky/Lansky performance status ≥ 50 ;
 - 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 will need to 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. Given the uncertainties regarding tisagenlecleucel's longer-term therapeutic efficacy and safety, as well as its efficiency, the relevance of the offer of service and the details thereof should be reevaluated at a later time in light of new, available data. A time horizon of 3 years should be sufficient to confirm the results with greater certainty.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACU	analyse coût-utilité
AIB	analyse d'impact budgétaire
AJA	adolescent et jeune adulte
AlloCSH	allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
AVG	année de vie gagnée
Anti-CAR19m	<i>anti-chimeric antigen receptor T 19</i> murin
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-T	<i>chimeric antigen receptor T</i>
CD19	classe de différenciation 19
CEC	clofarabine en combinaison avec l'étoposide et la cyclophosphamide
CHU	centre hospitalier universitaire
CIR	comité indépendant de révision des données
COG	Children Oncology Group
CSH	cellules souches hématopoïétiques
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
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
EQ-5D	<i>European Quality of life 5-Dimensions</i>
FACT	Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy
FDA	Food and Drug Administration
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IHE	Institute of Health Economics
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
QALY	années de vie pondérées selon la qualité (<i>quality adjusted life-year</i>)
QVLS	qualité de vie liée à la santé
LCR	lentivirus compétent pour la réplication
LDGCB	lymphome diffus à grandes cellules B
LLA	leucémie lymphoblastique aiguë
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MRM	maladie résiduelle minimale
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute

OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life inventory</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rémission complète avec récupération hématologique totale
RCp	Rémission complète avec récupération hématologique partielle
RCEI	ratio coût-efficacité incrémental (<i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
scFv	fragment simple chaîne de la région variable
SCC	Société canadienne du cancer
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>

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 employant 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 traitement¹.

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)².

Blaste

Cellule sanguine immature, caractéristique de certaines cellules cancéreuses indifférenciées.

Chimiothérapie curative

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

Chimiothérapie d'induction

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

Chimiothérapie expérimentale / compassionnelle

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

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

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

3. Société canadienne du cancer (SCC). Traitement d'induction de la leucémie aiguë lymphoblastique [site Web]. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment/induction/?region=qc> (consulté le 20 août 2018).

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, par exemple la douleur⁴.

Cycle

Période d'administration d'un traitement de chimiothérapie suivie d'une période de repos avant le traitement suivant⁵.

Échelle Lansky / Karnofsky

Échelle de performance qui permet d'évaluer l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par des patients atteints de cancer. L'échelle de Karnofsky est adaptée pour les patients âgés de 16 ans ou plus tandis que le score de Lansky est adapté pour les patients âgés de moins de 16 ans.

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'administration⁵.

Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

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

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Le SRC est une complication attribuable 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 angioœdèmes. Une insuffisance respiratoire aiguë avec ou sans œdème pulmonaire peut également survenir [Porter *et al.*, 2018].

4. 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).

5. 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 de type CAR-T (*chimeric antigen receptor 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 inclus ceux des cliniciens, des patients et des citoyens. L'information relative à la demande d'évaluation déposée par le fabricant en mai 2018 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 Pour les patients de 50 kg ou moins : 0,2-5,0 x10 ⁶ lymphocytes T viables exprimant le CAR anti-CD19 par kg de poids corporel; Pour les patients de plus de 50 kg : 0,1-2,5 x10 ⁸ lymphocytes T viables exprimant le CAR anti-CD19 par kg de poids corporel.	
Type de thérapie	Kymriah ^{MC} est une immunothérapie génique qui comprend des lymphocytes T autologues modifiés génétiquement <i>ex vivo</i> avec un vecteur lentiviral codant pour le CAR anti-CD19 conjugué aux domaines CD3ζ et 4-1BB.	
Principales étapes de fabrication du produit *	1-Leucaphérèse chez le patient atteint d'une LLA-B 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 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 de Santé Canada	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.	
Indication demandée à l'INESSS**	Le traitement des enfants et des jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B récidivante ou réfractaire (LLA-B r/r)	
Listes pour lesquelles la demande est faite	<i>Liste des médicaments</i> du régime général : ☐ Oui ☒ Non <i>Liste des médicaments – Établissements</i> : ☒ 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 LLA r/r?
2. Quelle est l'innocuité du tisagenlecleucel chez les patients atteints de LLA r/r?
3. Quel est l'impact du tisagenlecleucel sur la qualité de vie des patients atteints de LLA r/r?
4. Quelle est l'efficacité du tisagenlecleucel chez les patients atteints de LLA 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 LLA r/r au Québec?

1.2 Démarche d'évaluation

- Données issues de la littérature et du fabricant
 - Recherche documentaire couvrant la période de janvier 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'efficacité 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 afin 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 leucémie, grâce à des sondages réalisés par la Société de leucémie et lymphome du 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, Centre hospitalier universitaire [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 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 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 LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÜE À CELLULES B : CONTEXTE

2.1 Portrait de la LLA

2.1.1 Données épidémiologiques sur la LLA-B

Au Canada, la leucémie est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les enfants âgés de 0 à 14 ans (32 % des cas) [SCC, 2017]. Entre 2009 et 2013, 1 130 enfants ont reçu un diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et 59 en sont morts [SCC, 2018]. Environ 60 % des cas de LLA sont diagnostiqués chez des patients âgés de moins de 20 ans, 25 % autour de 45 ans et 11 % autour de 65 ans [NCCN, 2018]. Chez l'adulte, la Société canadienne du cancer (SCC) estime que 1 320 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués au Québec en 2017 (6 200 au Canada) et que 700 décès dus à la maladie ont été enregistrés (2 900 au Canada) [SCC, 2017]. La LLA représente 20 % des cas de leucémie chez l'adulte [Jabbour *et al.*, 2015]. Les plus récentes données disponibles indiquent que, pour l'année 2013, 480 Canadiens ont reçu un diagnostic de LLA alors que 138 en sont décédés [SCC, 2018].

Les sous-types de leucémie appartenant à la catégorie des LLA sont caractérisés par la prolifération de cellules lymphoïdes B ou T immatures dans la moelle osseuse, le sang et les organes [Ustwani *et al.*, 2016]. La LLA peut être caractérisée notamment par la présence du chromosome Philadelphie (Ph), une anomalie génétique observée dans 25 à 30 % des cas de LLA chez l'adulte [Sala-Torra et Radich, 2010; Ravandi et Kebriaei, 2009; Kurzrock *et al.*, 2003] et dans 3 % à 4 % des cas chez l'enfant [Bernt et Hunger, 2014]. La forme de LLA la plus souvent diagnostiquée chez l'enfant est la LLA à précurseurs B qui compte pour 80 à 85 % des cas [American Cancer Society, 2016; Pui *et al.*, 2008]. Selon le Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), entre 2007 et 2013, le taux de survie à 5 ans des enfants âgés de 0 à 19 ans atteints de LLA a été de 91 % [Howlader *et al.*, 2017]. La probabilité de survie sans événement à 10 ans, telle qu'estimée à partir de plusieurs études rétrospectives, varie entre 77 % et 85 % [Moricke *et al.*, 2010].

2.1.2 Facteurs pronostiques

La LLA est constituée de plusieurs sous-types qui présentent des différences morphologiques, moléculaires et immunophénotypiques. La plus récente classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) indique les sous-types de LLA suivants ([tableau 2](#)) [Terwilliger et Abdul-Hay, 2017; Arber *et al.*, 2016].

Tableau 2 Classification de la LLA selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [Arber *et al.*, 2016]

Leucémie lymphoblastique à cellules B, sans autre spécificité (NOS)
Leucémie lymphoblastique à cellules B avec anomalies génétiques récurrentes
avec hypodiploïdie
avec hyperdiploïdie
avec t(9;22)(q34;q11.2)[<i>BCR-ABL1</i>]
avec t(v;11q23)[réarrangement <i>MLL</i>]
avec t(12;21)(p13;q22)[<i>ETV6-RUNX1</i>]
avec t(1;19)(q23;p13.3)[<i>TCF3-PBX1</i>]

avec t(5;14)(q31;q32)[*IL3-IGH*]
avec amplification intrachromosomique du chromosome 21 (iAMP21)*
avec translocation impliquant des tyrosine kinases ou des récepteurs de cytokines (*BCR-ABL1-like*)*

Leucémie lymphoblastique à cellules T

Leucémie lymphoblastique à précurseurs de cellules T*

*Entrée provisoire

Sigle : NOS : *not otherwise specified*.

Plusieurs facteurs pronostiques permettent la stratification des patients selon le risque d'échec au traitement de première intention [Pierro *et al.*, 2017; Hunger et Mullighan, 2015; Mullighan, 2013]. Ces variables cliniques ou moléculaires, présentées au [tableau 3](#), sont employées pour déterminer le plan de traitement le plus approprié, notamment en ce qui a trait à l'intensité du protocole de chimiothérapie, au recours à la greffe allogénique de cellules souches (alloCSH) ou à l'ajustement de la thérapie en fonction de la réponse initiale.

Ainsi, le National Cancer Institute (NCI) considère l'âge et le décompte leucocytaire pour stratifier le risque des patients alors que le Children Oncology Group (COG) tient également compte des altérations génétiques, de la présentation extramédullaire de la maladie de même que de la réponse initiale au traitement, telle que définie par la maladie résiduelle minimale (MRM) (voir le [tableau 3](#)) [Hunger *et al.*, 2013].

Tableau 3 Facteurs pronostiques de la LLA-B *de novo*

CARACTÉRISTIQUE	CATÉGORIE DE RISQUE	
	Favorable	Défavorable
Âge, année	1-9	< 1 ou ≥ 10
Décompte leucocytaire	< 50 x10 ⁹ / L	≥ 50 x10 ⁹ / L
MRM		
Jour 8 (SP)	0,01 % - 0,1 %	≥ 1 %
Jour 29 (MO)	< 0,01 %	≥ 0,01 %
Présentation extramédullaire		
SNC	Grade 2 ou moins	Grade 3
Testicule	Absence	Présence
Génétique	Hyperdiploïdie, ETV6-RUNX1, trisomie 4 ou 10	Hypodiploïdie, réarrangement MLL, iAMP21, BCR-ABL, délétion IKZF1
Autre		Échec de l'induction

Sigles : SP : sang périphérique; MO : moelle osseuse; MRM : maladie résiduelle minimale; SNC : système nerveux central; L : litre

Le pronostic des patients atteints de LLA-B chez qui la maladie récidive à la suite d'une première rémission complète est établi en fonction du foyer de la récidive, du délai de survenue et de l'étendue de la MRM suivant la chimiothérapie de réinduction. Une deuxième rémission complète est observée chez 92 à 96 % des patients qui présentent une récidive tardive, telle que définie par une durée de rémission d'au moins 18 mois, ou une récidive survenant plus de 36 mois après le diagnostic. Une deuxième rémission complète est observée chez 70 à 80 % des patients qui présentent une récidive précoce [PDQ Pediatric

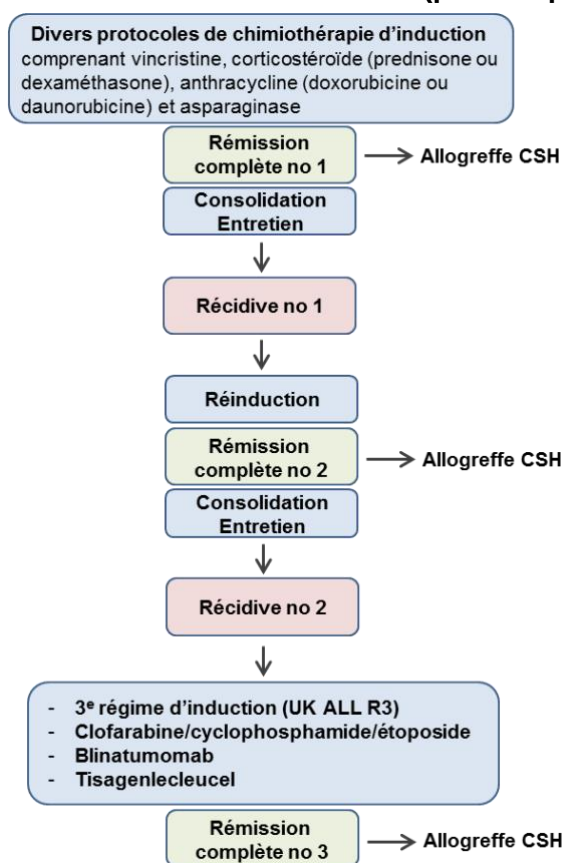
Treatment Editorial Board, 2018; Locatelli *et al.*, 2012; Martin *et al.*, 2012]. Une récurrence isolée au système nerveux central ou aux testicules est également moins défavorable qu'une récurrence combinée (moelle osseuse et extramédullaire) ou uniquement médullaire.

2.2 Stratégie thérapeutique pour la LLA-B

2.2.1 Pour les patients âgés de moins de 18 ans

Le traitement de première intention comprend une chimiothérapie d'induction dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète ([figure 1](#)). Elle est typiquement composée de vincristine, d'un corticostéroïde (prednisone ou dexaméthasone), d'une anthracycline (doxorubicine ou daunorubicine) et de L- ou PEG-asparaginase. Selon le cas, ces traitements incluent des chimiothérapies de consolidation et d'entretien ou une alloCSH. Un traitement prophylactique visant à prévenir la propagation au système nerveux central est également administré en parallèle.

Figure 1 **Algorithme de traitement de la LLA-B (pédiatrique)**



Sources : PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2018; Von Stackelberg *et al.*, 2016; Cooper et Brown, 2015; Locatelli *et al.*, 2012; Martin *et al.*, 2012; Schrappe *et al.*, 2012; Hijiya *et al.*, 2011.

Environ 95 % des enfants atteints d'une LLA-B obtiennent une rémission complète durant le cycle d'induction [PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2018; Cooper et Brown, 2015]. Ceux qui n'y parviennent pas durant cette période seront décédés en cours de traitement (2,5 %) ou ils présenteront une maladie persistante (2,5 %). Le taux global de survie à 10 ans des patients atteints d'une LLA -B qui ont un échec au traitement d'induction est de

41 % [Schrappe *et al.*, 2012]. L'alloCSH est parfois proposée après l'atteinte subséquente à une rémission complète. Cependant, chez les patients de moins de 6 ans qui ont eu un échec au traitement d'induction et dont la maladie n'est pas accompagnée de facteurs génétiques défavorables, la chimiothérapie a été associée à un taux de survie à 10 ans significativement plus élevé en comparaison avec l'alloCSH (72 % vs 59 % pour l'allogreffe avec donneur apparenté compatible et 57 % pour les autres types d'allogreffe; $p = 0,007$) [Schrappe *et al.*, 2012]. De plus, chez les patients de 6 ans et plus, aucune différence significative quant à la survie globale n'a été observée entre le groupe traité par chimiothérapie comparativement à celui traité avec l'allogreffe avec donneur apparenté compatible (35 % vs 59 %, respectivement; $p = 0,11$).

Malgré l'obtention d'une rémission complète chez la majorité des patients, de 15 à 20 % d'entre eux présenteront une récurrence de la maladie [PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2018; Cooper et Brown, 2015; Locatelli *et al.*, 2012; Martin *et al.*, 2012]. Les thérapies de sauvetage sont généralement constituées de différentes combinaisons des mêmes agents que ceux qui ont été administrés en première intention. L'objectif visé est d'induire une deuxième rémission complète. Lorsque la récurrence est précoce ou que la MRM est importante, la deuxième rémission complète est suivie d'une alloCSH. Il n'y a pas de thérapie standard pour traiter les récurrences subséquentes et la maladie réfractaire. Après la troisième rémission complète, l'alloCSH est généralement recommandée [PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2018; Cooper et Brown, 2015; Martin *et al.*, 2012].

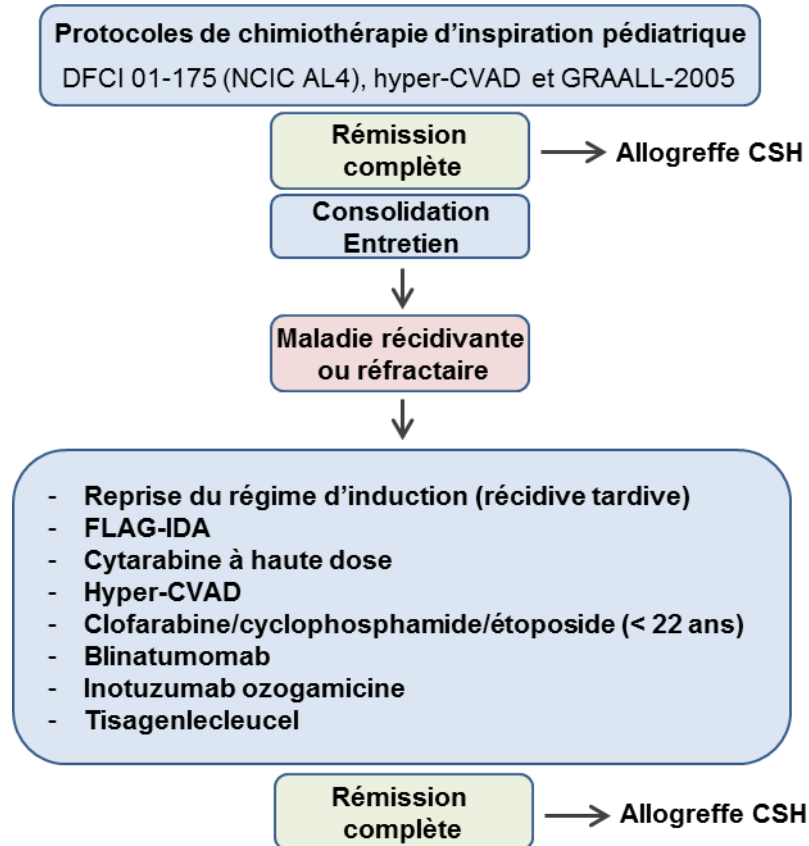
La clofarabine est indiquée pour le traitement des patients âgés de moins de 22 ans qui sont atteints d'une LLA *r/r*, après l'essai d'au moins deux schémas thérapeutiques antérieurs [Sanofi-Aventis Canada, 2016]. Administrée en association avec la cyclophosphamide et l'étoposide, la clofarabine permet d'induire une rémission complète chez 44 % des patients traités, avec un taux d'allogreffe de 40 % [Hijiya *et al.*, 2011]. Au Québec, la clofarabine n'est cependant pas inscrite à la *Liste des médicaments - Établissements* [RAMQ, 2018].

Le blinatumomab, indiqué pour le traitement des enfants atteints d'une LLA -B sans chromosome de Philadelphie (Ph-) *r/r*, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions par Santé Canada en attendant les résultats d'études qui permettront d'attester son avantage clinique [Amgen Canada, 2018]. Une étude de phase I/II réalisée chez des patients qui présentaient une maladie réfractaire à une première chimiothérapie d'induction ou de sauvetage, ou qui ont eu une récurrence après au moins un traitement de sauvetage ou après une allogreffe, a montré un taux de rémission complète de 39 % chez les patients traités avec le blinatumomab [Von Stackelberg *et al.*, 2016]. Le taux d'allogreffe a été de 34 %. En février 2018, l'INESSS a publié un [avis en faveur](#) de l'inscription du blinatumomab sur la *Liste des médicaments - Établissements*.

2.2.2 Pour les patients âgés de 18 ans et plus

Au Québec, les jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans atteints d'une LLA *r/r* sont habituellement traités dans les centres hospitaliers pour adultes. L'approche thérapeutique réservée à ces patients diffère cependant de celle destinée aux adultes plus âgés et elle s'inspire des protocoles pédiatriques, plus intensifs ([figure 2](#)) [NCCN, 2018; DeAngelo *et al.*, 2015]. Au Québec, les protocoles appliqués incluent le DFCI 01-175 (NCIC AL4), l'hyper-CVAD et le GRAALL-2005. Un traitement prophylactique du système nerveux central avec thérapie systémique et/ou intrathécale est administré parallèlement au traitement principal.

Figure 2 **Algorithme de traitement de la LLA-B (jeune adulte)⁶**



Source : NCCN, 2018.

Pour les patients qui obtiennent une rémission complète après la phase d'induction initiale, la thérapie de consolidation dépend du statut de la MRM. Lorsque celui-ci est négatif, il est approprié de poursuivre le protocole de polychimiothérapie pour la consolidation jusqu'au traitement d'entretien. La consolidation avec une alloCSH peut aussi être choisie, particulièrement pour les patients qui ont un décompte leucocytaire élevé au diagnostic, des caractéristiques moléculaires associées à un mauvais pronostic ou qui sont incapables de tolérer le protocole intensif d'inspiration pédiatrique. En cas de statut MRM positif, l'alloCSH peut être considérée [NCCN, 2018].

Le choix du traitement pour les patients qui présentent une LLA-B r/r peut dépendre de la durée de la réponse initiale [NCCN, 2018]. Lorsque la récurrence est tardive (à partir de 36 mois), une phase de réinduction avec le même protocole représente une option raisonnable. En cas de récurrence précoce, différents régimes de sauvetage peuvent être choisis, y inclus le FLAG-IDA (fludarabine/ cytarabine/ idarubicine), la cytarabine à haute dose, l'hyper-CVAD (si non administré en première intention) et la clofarabine en association avec la cyclophosphamide et l'étoposide (chez les patients âgés de moins de 22 ans). Comme pour les chimiothérapies d'induction, les traitements de sauvetage visent à induire une rémission complète afin de procéder à l'alloCSH, lorsqu'un donneur est disponible.

⁶. Le rôle de l'allogreffe à la suite d'un traitement avec le tisagenlecleucel est présentement incertain.

Chez l'adulte, le blinatumomab et l'inotuzumab ozogamicine ont récemment démontré leur supériorité comparativement aux chimiothérapies de sauvetage usuelles pour le traitement de la LLA-B [Kantarjian *et al.*, 2017; Kantarjian *et al.*, 2016]. Dans l'étude TOWER, la médiane de survie globale et le taux de rémission complète (avec récupération hématologique complète) ont été significativement plus élevés chez les patients traités avec le blinatumomab (7,7 mois vs 4,0 mois, $p = 0,01$; 33,6 % vs 15,7 %, $p < 0,001$) [Kantarjian *et al.*, 2017]. Bien que la valeur thérapeutique du blinatumomab ait été reconnue pour le traitement de la LLA-B Ph- r/r, l'INESSS a publié un [avis de refus](#) d'inscription, le rapport coût-efficacité n'ayant pas été jugé acceptable. Par ailleurs, l'étude INO-VATE ALL a révélé la présence d'un gain significatif du taux de rémission complète en faveur de l'inotuzumab ozogamicine comparativement aux chimiothérapies (80,7 % vs 29,4 %, $p < 0,001$) [Kantarjian *et al.*, 2016]. Parmi les patients en rémission complète, ceux du groupe inotuzumab ozogamicine ont obtenu un meilleur taux de MRM négative (78,4 % vs 28,1 %, $p < 0,001$), traduisant ainsi la profondeur de la réponse observée. Aucun avantage quant à la survie globale n'a cependant été observé. La valeur thérapeutique de l'inotuzumab ozogamicine a été reconnue pour le traitement de la LLA-B r/r, mais un [avis de refus](#) d'inscription a été publié par l'INESSS, le rapport entre son coût et son efficacité n'ayant pas été jugé acceptable.

2.3 Besoins cliniques non comblés

Une étude réalisée chez les patients d'âge pédiatrique traités pour une LLA r/r dans 24 établissements, entre 2005 et 2013, a révélé des taux de rémission complète de 51 % après une deuxième récurrence, de 37 % après une troisième récurrence et de 31 % lorsque les données de la quatrième à la neuvième récurrence étaient combinées [Sun *et al.*, 2018]. Ces rémissions ne sont pas toujours maintenues, comme en témoignent les taux de survie qui vont de 40 % après le traitement de deuxième intention à 15 % à la suite du troisième [Ko *et al.*, 2010; Tallen *et al.*, 2010]. À ce groupe s'ajoutent les patients atteints d'une LLA-B réfractaire, dont la survie globale varie entre 3 et 6 mois [Martin *et al.*, 2012; Ko *et al.*, 2010]. Les patients qui réussissent à obtenir une rémission complète peuvent recevoir une greffe alloCSH. La période de rémission est alors généralement prolongée, mais le taux de survie globale reste faible [Ko *et al.*, 2010; Tallen *et al.*, 2010].

En somme, avec les thérapies disponibles actuellement, y inclus les nouveaux traitements tels que le blinatumomab et l'inotuzumab ozogamicine, la durée médiane de survie globale des patients d'âge pédiatrique et des jeunes adultes atteints d'une LLA-B r/r est de 3 à 8 mois tandis que le taux de survie globale à 1 an varie entre 32 % et 38 % [Kantarjian *et al.*, 2016; Von Stackelberg *et al.*, 2016; Hijiya *et al.*, 2011]. Ainsi, le manque d'options thérapeutiques efficaces demeure.

2.4 Perspective des patients

Les patients atteints de LLA et les proches aidants consultés ont rapporté que leur qualité de vie était très affectée par la maladie. Les problèmes de santé mentale, la peur de la mort, le découragement et le manque de soutien seraient pour eux d'importantes préoccupations. Au sujet de leur expérience avec les traitements de première ligne, les patients et les proches ont rapporté que les événements indésirables liés aux traitements étaient nombreux; certains ont même qualifié leur expérience de très difficile. Des proches ont qualifié de « véritable torture » les traitements disponibles pour la LLA r/r. D'autres ont déploré le manque de plan de traitement établi dans les cas de rechute ou de LLA

réfractaire. De manière générale, les défis liés aux traitements disponibles sont très nombreux et leur impact se répercute à plusieurs niveaux (physique, émotionnel, bonheur, santé mentale, développement éducationnel, développement social et financier). Au sujet des besoins non comblés, le manque d'options lors d'une seconde rechute ou de rechutes ultérieures a été soulevé par certains patients et proches. Pour ces personnes, le tisagenlecleucel offre un dernier espoir et il présente un risque significativement moins élevé qu'une greffe de moelle osseuse. Des représentants d'associations de patients consultés ont partagé le désespoir vécu par les patients et leurs proches à la suite de traitements infructueux. Il a par ailleurs été souligné par certains représentants que les parents d'enfants atteints de leucémie récidivante ou réfractaire adhéraient aux protocoles expérimentaux lorsque ceux-ci constituaient une dernière chance.

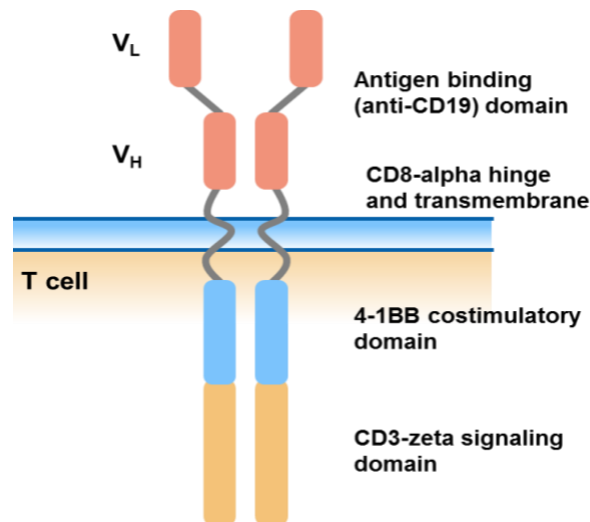
3 THÉRAPIE CELLULAIRE CAR-T ANTI-CD19:TISAGENLEUCLEUCEL

L'administration 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 de la LLA, 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 3](#)) [Maude *et al.*, 2018b; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018; Milone *et al.*, 2009].

Figure 3 Récepteur chimérique anti-CD19 (CAR-T)



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

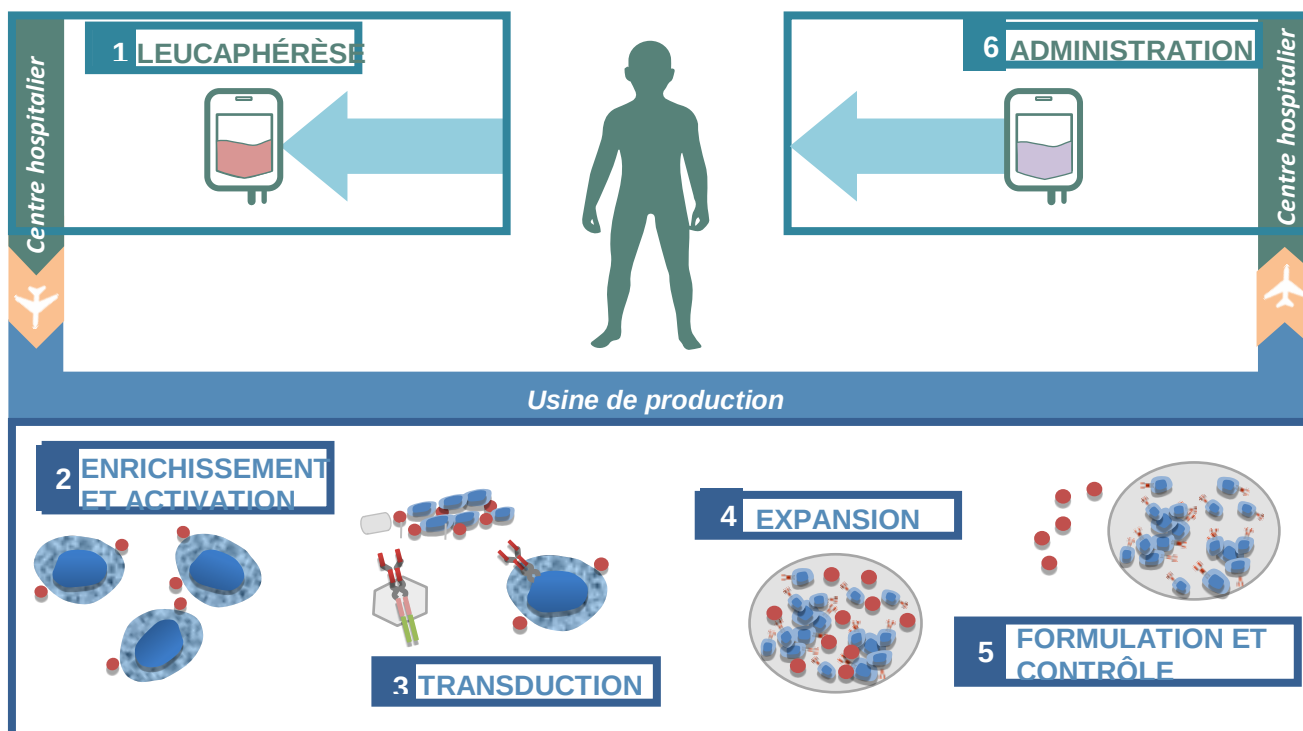
L'antigène CD19 est reconnu à la surface des lymphocytes B par la région scFv; le domaine de costimulation permet l'expansion des cellules CAR-T et leur persistance *in vivo* [Mueller *et al.*, 2017; Kalos *et al.*, 2011; Milone *et al.*, 2009], tandis que le domaine CD3-zêta est indispensable à l'activation des cellules T pour induire une réponse immunitaire [Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018]. La mort des cellules CD19 positives, y compris les cellules B malignes, est induite par la cytolysse et par la production de cytokines médiées 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 4](#).

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 $6,0 \times 10^8$ 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 reliés⁷.
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 4 Processus de fabrication du tisagenlecleucel



Source : Novartis, 2017g.

7. 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 près de 200 patients atteints de LLA r/r lors des 3 essais cliniques suivants :

- L'étude B2101J est une étude de phase I/IIa, monocentrique, conduite au Children's Hospital of Philadelphia (Université de Pennsylvanie). Elle a débuté en mars 2012 et porte sur 59 patients atteints de LLA r/r. Les résultats préliminaires ont mené à deux études multicentriques de phase II, la deuxième étude justificative B2205J (ENSIGN) et l'étude pivot B2202 (ELIANA), toutes deux financées par Novartis Pharmaceuticals Inc. [Maude *et al.*, 2014]⁸.
- L'étude B2205J a débuté en août 2014 et elle inclut 58 patients atteints de LLA-B r/r qui ont été traités dans 9 centres américains avec le tisagenlecleucel préparé d'abord à l'Université de Pennsylvanie, et ensuite au site de Morris Plains de Novartis (NJ, É-U)⁹.
- L'étude pivot B2202 a démarré en avril 2015 et elle inclut 79 patients (date de clôture au 31 décembre 2017) atteints de LLA-B r/r traités dans 25 centres répartis dans 11 pays [Maude *et al.*, 2018b]¹⁰. En août 2017, les résultats préliminaires de cet essai clinique ont mené à l'homologation par la FDA du tisagenlecleucel pour le traitement de la LLA-B r/r.

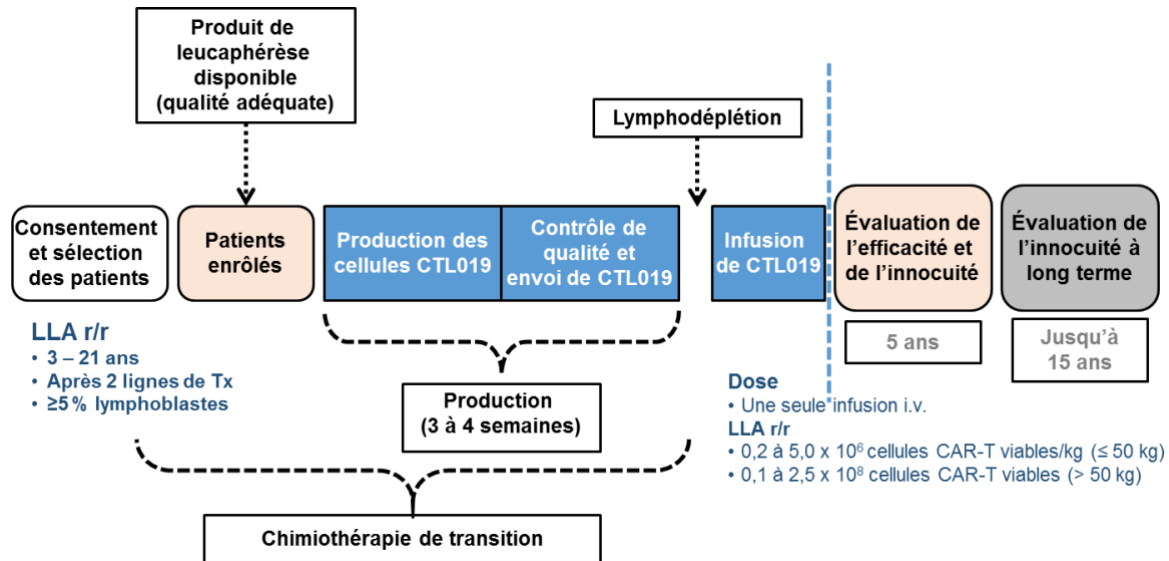
D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation afin de générer des données sur l'efficacité et l'innocuité à plus long terme telles que les études A2205B¹¹ et B2001X¹² (annexe F). Une étude contrôlée randomisée (ECR) de phase III (OBERON)¹³ a également été entreprise. Elle vise à comparer l'efficacité clinique du tisagenlecleucel à celle des meilleurs traitements de référence, soit le blinatumomab et l'inotuzumab ozogamicine, chez des patients âgés de 18 ans et plus atteints d'une LLA-B en première ou deuxième récurrence, réfractaire ou chimioréfractaire, ou en récurrence suivant une alloCSH (voir annexe F).

-
8. ClinicalTrials.gov. CHP 959 - A phase I/IIA study of redirected autologous T cells engineered to contain anti-CD19 attached to TCRzeta and 4-1BB signaling domains in patients with chemotherapy resistant or refractory CD19+ leukemia and lymphoma, disponible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01626495> (consulté le 28 août 2018).
 9. ClinicalTrials.gov. A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia, disponible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02228096> (consulté le 28 août 2018).
 10. ClinicalTrials.gov. A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia, disponible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02435849> (consulté le 28 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://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445222> (consulté le 28 août 2018).
 12. ClinicalTrials.gov. expanded treatment protocol in acute lymphoblastic leukemia, disponible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03123939> (consulté le 28 août 2018).
 13. ClinicalTrials.gov. Tisagenlecleucel versus blinatumomab or inotuzumab for adult patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A randomized open label, multicenter, phase III trial, disponible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03628053> (consulté le 21 septembre 2018).

3.3.1 Déroulement des études

Le déroulement des études est présenté à la figure 5.

Figure 5 Déroulement des études B2101J, B2205J et B2202



Sigles : CAR-T : *chimeric antigen receptor T-cells*; i.v. : intraveineuse; LLA-B r/r : leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B réfractaire ou récidivante; Tx : traitement.

Source : Novartis, 2017g.

Les patients inclus dans les études B2205J et B2202 étaient âgés d'au moins 3 ans au moment de la sélection et jusqu'à 21 ans au moment du diagnostic initial. Ils étaient atteints d'une LLA-B réfractaire, chimioréfractaire récidivante à la suite d'une alloCSH (ou ils y étaient inadmissibles pour cause de contre-indications), ou récidivante après au moins deux lignes de traitement. Par ailleurs, ils devaient avoir une espérance de vie d'au moins 12 semaines et un bon statut de performance défini par un score Lansky ou Karnofsky supérieur à 50. Les sujets devaient également avoir un pourcentage de blastes dans la moelle osseuse d'au moins 5 %. Les produits de leucaphérèse devaient satisfaire aux critères de qualité du fabricant avant que les patients ne puissent être enrôlés. Ceux-ci pouvaient recevoir une chimiothérapie de transition¹⁴ afin de stabiliser la maladie 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 1 000 cellules/ μ l. Ce dernier traitement, à base de fludarabine et de cyclophosphamide ou de cytarabine et d'étoposide, était administré de 2 à 14 jours avant l'infusion du tisagenlecleucel. La dose administrée était de 0,2 à 5,0 x 10⁶ cellules CAR-T viables par kilo de poids corporel chez les patients pesant 50 kg et moins ou de 0,1 à 2,5 x 10⁸ cellules CAR-T viables chez ceux pesant plus de 50 kg.

L'étude de phase I/IIA B2101J présentait des différences relativement à l'admissibilité des patients. Ces derniers étaient âgés de 1 et 24 ans et ils étaient atteints d'une LLA exprimant le marqueur CD19 sans option de traitement curatif comme la greffe de cellules souches. Les sujets pouvaient avoir une maladie stable ou avoir obtenu une réponse complète au

¹⁴. La chimiothérapie de transition est similaire aux traitements de deuxième ou troisième intention administrés aux patients atteints d'une LLA-B r/r (voir la section 2.2).

dernier traitement et ils devaient avoir une espérance de vie de moins de 2 ans. De plus, le tisagenlecleucel était administré en 3 doses fractionnées de 10 %, 30 % et 60 %, la dose totale étant adaptée selon la tolérance des patients.

Les données relatives à l'efficacité à long terme seront documentées sur un horizon temporel de 5 ans. Après cette période, les patients qui auront participé à ces trois études et ceux qui ont été traités après la commercialisation du tisagenlecleucel pourront être inclus dans une étude de prolongation (A2205B) afin d'évaluer l'innocuité du tisagenlecleucel jusqu'à 15 ans ([figure 5](#); annexe F).

3.3.2 Critères d'évaluation

L'objectif d'évaluation principal des études B2205J et B2202, et un des objectifs secondaires de l'étude B2101J, est le taux de rémission global. Dans les études B2202 et B2205J, ce taux correspond à la proportion de patients qui ont obtenu une rémission complète avec récupération hématologique totale (RC) ou partielle (RCp) jusqu'à 3 mois (B2202) ou 6 mois (B2205J) après l'administration du tisagenlecleucel, et qui l'ont maintenue pendant au moins 28 jours. La RC et la RCp sont définies selon les *Novartis Guidelines for Efficacy Evaluation in ALL Studies*¹⁵. Les types de réponse et leur définition sont présentés au [tableau 4](#).

Tableau 4 Définition des critères d'évaluation

TYPE DE RÉPONSE	DÉFINITION
Rémission complète (RC)	Tous les critères suivants sont satisfaits : <u>Moelle osseuse</u> < 5 % blastes dans la moelle osseuse <u>Sang périphérique</u> - Décompte de neutrophiles > 1 x10⁹ / L - Décompte de plaquettes > 100 x10⁹ / L - Décompte de blastes < 1 % <u>Maladie extramédullaire</u> - Aucune maladie détectable par examen physique et par l'évaluation des symptômes associés au système nerveux central (SNC) <u>Transfusion (≤ 7 jours avant l'évaluation)</u> - Aucune (neutrophiles et/ou plaquettes)
Rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCp)	Comme pour la RC mais avec les écarts possibles suivants : - Décompte de neutrophiles ≤ 1 x10⁹ / L, et/ou - Décompte de plaquettes ≤ 100 x10⁹ / L, et/ou - Transfusion de neutrophiles et/ou plaquettes jusqu'à 7 jours avant l'évaluation
Non répondant	Non atteinte des critères de RC ou RCp, ou récurrence
Récurrence	Les patients RC/RCp chez qui on observe une apparition ou réapparition de : ≥ 1 % blastes dans le sang périphérique, ou ≥ 5 % blastes dans la moelle osseuse, ou

¹⁵ Ce guide se base sur les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (version 1.2013), ainsi que sur les articles de Cheson et ses collaborateurs (2003) et Appelbaum et ses collaborateurs (2007).

	▪ maladie extramédullaire
--	---

Sigles : RC : rémission complète; RCp : rémission complète avec récupération hématologique partielle;
L : litre; SNC : système nerveux central.

Pour l'étude B2101J, le taux de rémission global (RC et RCp) est évalué au jour 28. La meilleure réponse globale en tout temps est également rapportée. L'évaluation de la réponse clinique faite par le chercheur a été validée par un comité indépendant de révision de données.

Les objectifs secondaires sont :

- la **durée de la réponse** définie comme le laps de temps entre l'obtention d'une RC ou d'une RCp et la première observation d'une récurrence ou la survenue d'un décès causé par la LLA-B;
- le taux de patients avec une meilleure réponse globale RC ou RCp dont les résultats sont négatifs pour la **maladie résiduelle minimale (MRM)**, définie par une présence de blastes dans la moelle osseuse inférieure à 0,01 % telle qu'évaluée par une analyse de cytométrie en flux;
- la **durée de survie sans récurrence** définie comme le laps de temps entre l'obtention d'une RC ou d'une RCp et la date d'observation d'une récurrence ou 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 survenue de l'un des événements suivants : un décès quel qu'en soit la cause, une récurrence ou un échec du traitement;
- 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 contre la LLA-B, y compris l'alloCSH, 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 5](#).

Tableau 5 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 ^{er} 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 ou récidivante au moins 2 fois ou réfractaire après une greffe. - Chez les adultes atteints d'un LDGCB r/r après au moins 2 intentions de traitement systémique.

* <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/liste-drogues-ordonnance/avis-concernant-modifications/avis-liste-drogues-ordonnance-2018-09-27.html>

† <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>

Sigles : EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration (É-U); 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 traitement¹⁶. Au Royaume-Uni, le tisagenlecleucel est remboursé uniquement pour l'indication LLA r/r¹⁷, alors qu'en France le remboursement est effectué pour les deux indications dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation¹⁸. Finalement, au Canada, une décision sera prochainement annoncée.

16. Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS: Innovative treatments call for innovative payment models and arrangements [site Web], disponible à : <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-innovative-treatments-call-innovative-payment-models-and-arrangements>.

17. NHS England announces groundbreaking new personalised therapy for children with cancer [site Web], disponible à : <https://www.england.nhs.uk/2018/09/nhs-england-announces-groundbreaking-new-personalised-therapy-for-children-with-cancer/>.

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 cours de 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 inclus 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

Trois essais cliniques ont mené à la publication de deux articles [Maude *et al.*, 2018b; Maude *et al.*, 2014] et de plusieurs résumés de présentations orales ou d'affiches [Maude *et al.*, 2018a; Maude *et al.*, 2016a; Maude *et al.*, 2016b]. Une mise à jour de ces études fournie par le fabricant a également été considérée [Novartis, 2018; Novartis, 2017e; Novartis, 2017f]. Les caractéristiques et les principales forces et limites sont décrites dans le [tableau 6](#). La qualité des études est discutée de manière qualitative; les principaux biais sont rapportés dans la [section 4.6](#).

Tableau 6 Caractéristiques des études incluses

CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES	Pedi CART19 (B2101J) Maude <i>et al.</i> , 2014	ENSIGN (B2205J) Maude <i>et al.</i> , 2018a	ELIANA (B2202) Maude <i>et al.</i> , 2018b
Phase	I/IIA	II	II (pivot)
Objectif primaire	Étude d'innocuité et de faisabilité	Taux de rémission globale avant 6 mois	Taux de rémission globale avant 3 mois
Centre d'étude, n, Promoteur	1 (É-U) Université de Pennsylvanie	9 (É-U) Novartis Pharmaceuticals Inc.	25 (international) Novartis Pharmaceuticals Inc.
Critères d'évaluation de la réponse	Évaluation faite localement par le chercheur	<i>Novartis Guidelines for Efficacy Evaluation in ALL Studies</i>	<i>Novartis Guidelines for Efficacy Evaluation in ALL Studies</i>
Forces	Prospective	Prospective, multicentrique, CIR	Prospective, CIR, internationale, QdV
Limites	Faible échantillon, sans comparateur, court suivi, analyses sans valeur seuil, <i>per protocol</i> , peu de résultats publiés, monocentrique	Faible échantillon, sans comparateur, court suivi, <i>per protocol</i> , données du fabricant non publiées	Faible échantillon, sans comparateur, court suivi, <i>per protocol</i>
Dates de clôture, N patients traités (durée médiane [mois])	2017-01-30, 56 2015-11-30, 55 (n.r.) 2014-04-18, 25 (n.r.)	2017-10-06, 58 (19,6) 2016-02-01, 29 (n.r.)	2017-12-31, 2017-04-25, 75 (13,1)

Sigles : CIR : comité indépendant de révision des données; É-U : États-Unis; n.r. : non rapporté; QdV : qualité de vie

4.2 Efficacité clinique du tisagenlecleucel : études B2101J, B2205J et B2202

4.2.1 Flux des patients

Le nombre de patients enrôlés puis traités pour chacune des trois études est indiqué au [tableau 7](#). Plus de 80 % des patients enrôlés ont été traités avec le tisagenlecleucel (B2101J : 84,8 %; B2205J : 79,5 %; B2202 : 81,5 %). Les raisons de la non-administration au cours de l'étude B2101J sont le décès ou la progression de la maladie, des problèmes

liés à la production des lymphocytes CAR-T, des événements indésirables (EI) liés à la chimiothérapie et le retrait de l'étude [Novartis, 2017f]. Dans l'étude B2205J, 8,2 % des patients sont décédés en attendant le traitement; des problèmes de production des lymphocytes CAR-T sont survenus pour 6,8 % des patients et 5,5 % étaient en attente de recevoir le traitement. Finalement, les raisons de la non-administration dans l'étude B2202 sont le décès (7,6 %), les problèmes de production des lymphocytes CAR-T (7,6 %) et les événements indésirables (3,3 %) [EMA, 2018; Maude *et al.*, 2018a; Maude *et al.*, 2018b; Novartis, 2017e; Novartis, 2017f].

Au cours des trois études, certains patients ont reçu des traitements anticancéreux additionnels alors qu'ils étaient en rémission. Les thérapies administrées dans l'étude B2202 incluaient un CAR-T CD19 humanisé (n = 4), la vincristine avec blinatumomab (n = 1), un sérum anti-lymphocytaire (n = 1) et le ponatinib (n = 1). À ce nombre s'ajoutent 8 patients qui ont reçu une alloCSH (10,7 %) ([tableau 7](#)). D'autres traitements, tels un CAR-T anti-CD22 ou le rituximab, ont été administrés au cours des autres études. Davantage de patients qui n'étaient pas en rémission ont ensuite reçu une alloCSH [Maude *et al.*, 2018b; Novartis, 2018; Novartis, 2017d; Novartis, 2017e; Novartis, 2017f].

Tableau 7 Flux des patients

PATIENTS	Pedi CART19 (B2101J)	ENSIGN (B2205J)	ELIANA (B2202)
Date de clôture	30 janvier 2017	6 octobre 2017	25 avril 2017
Enrôlés, n (%)	66 (100)*	73 (100)	92 (100)
Retirés de l'étude	10 (15,2)	11 (15,1)	17 (18,5)
En attente de Tx	0	4 (5,5)	0
Traités avec CTL019, n (%)	56 (84,8)	58 (79,5)	75 (81,5)
Rémission + greffe	■	■	8 (10,7)
Rémission + autre Tx	■	■	7 (9,3)

* <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/documents/1>

Sigles : CTL019 : tisagenlecleucel; n : nombre de patients; Tx : traitement

Le délai médian entre l'enrôlement des patients et l'administration du tisagenlecleucel a été de 41 jours (étendue ■) pour B2205J et de 45 jours (étendue 30-105) pour B2202 [Maude *et al.*, 2018a; Maude *et al.*, 2018b; Novartis, 2017e].

4.2.2 Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients traités au cours des études B2101J, B2205 et B2202 sont présentées au tableau 8. Les caractéristiques des patients qui ont reçu le tisagenlecleucel sont globalement similaires dans les trois études, notamment en ce qui concerne l'âge (médiane variant de 11 à 12 ans), le statut de la maladie à la suite du traitement précédent (taux de LLA récidivante ou chimioréfractaire > 90 %), le taux de patients qui ont préalablement reçu une greffe (environ 60 %), le score médian de performance Lansky / Karnofsky et le nombre de traitements reçus antérieurement (médiane variant de 3 à 4). Quelques différences ont néanmoins été observées : dans l'étude B2205J (date de clôture du 1^{er} février 2016), le pourcentage de femmes était plus élevé (62 %; B2101J : 46 %; B2202 : 43 %), les patients avaient une charge tumorale initiale plus importante (84 %; B2202 : 74 %) ainsi qu'une durée de rémission initiale plus courte (26 mois; B2202 : 33 mois) [EMA, 2018; Maude *et al.*, 2018b; Novartis, 2017c; Maude *et al.*, 2016a].

Il n'est pas possible de comparer la charge tumorale de base des patients de l'étude B2101J à celle des patients des études B2205J (84 %) et B2202 (74 %), puisque leur évaluation a été faite à la suite des chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion.

Tableau 8 Principales caractéristiques des patients des études B2101J, B2205J et B2202

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	Pedi CART19 (B2101J) N = 55	ENSIGN (B2205J) N = 29	ELIANA (B2202) N = 75
Date de clôture	30 novembre 2015	1 ^{er} février 2016	25 avril 2017
Âge médian, ans (étendue)	11 (1-24)	12 (3-25)	11 (3-23)
Sexe, n (%) Féminin	25 (45,5)	18 (62,1)	32 (42,7)
Score Lansky / Karnofsky Médiane (étendue)	≥ 70 : 100 % ■	≥ 50 : 100 % ■	≥ 50 : 100 % 90 (50-100)
Statut au dernier traitement, n (%) Primoréfractaire Récidivant / chimioréfractaire	3 (5,5) 52 (94,5)	2 (6,9) 25 / 2 (86,2 – 6,9)	6 (8,0) 69 (92,0)
Tx antérieurs, médiane (étendue)	4 (1-8)	3 (1-9)	3 (1-8)
Allogreffe antérieure, n (%)	35 (63,6)	17 (58,6)	46 (61,3)
Délai médian, mois (étendue) Dx - première récidence Dernière récidence - Tx	n.d. n.d.	26 (9-108,0) ■	32,9 (1-70) 3,5 (1,5-13,8)
Compte de blastes, % médian (étendue)	n.d.	83,5 (12-98)	74,0 (5-99)
Maladie extramédullaire, n (%)	n.d.	■	11 (14,7)
Atteinte du SNC, grade 3	0	0	1 (1,3)
Translocation à haut risque	n.d.	■	28 (37,3)

Sigles : Dx : diagnostic; n : nombre de patients; n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté; SNC : système nerveux central; Tx : traitement

La majorité des patients ont reçu une chimiothérapie de transition afin de stabiliser la maladie ainsi qu'une chimiothérapie lymphodéplétive (B2205J : 27/29 [93,1 %]; B2202 : 72/75 [96,0 %]) [Maude *et al.*, 2018b; Novartis, 2017b; Novartis, 2017c; Novartis, 2017f; Maude *et al.*, 2016a].

4.2.3 Réponse tumorale et durée de survie

Les données portant sur l'efficacité clinique des études B2101J, B2205J et B2202 sont présentées dans le [tableau 9](#). En résumé, le taux de rémission globale des 3 études a varié de 69,0 % (B2205J) à 94,6 % (B2101J). Le taux de rémission globale de l'étude pivot B2202 s'est élevé quant à lui à 81,3 %. Des 143 patients qui ont obtenu une rémission complète, 136 (95,1 %) avaient des résultats négatifs pour la maladie résiduelle minimale. Dans l'étude B2101J, l'évaluation de la réponse a été faite 28 jours après la première infusion de tisagenlecleucel. Une évaluation de la meilleure réponse globale a révélé des taux de RC de

75,0 % et de RCp de 19,6 % (voir le [tableau 9](#)) [EMA, 2018; Maude *et al.*, 2018a; Maude *et al.*, 2018b].

Tableau 9 Résultats sur l'efficacité clinique selon les études B2101J, B2205J et B2202

PARAMÈTRES CLINIQUES	Pedi CART19 (B2101J) N = 56	ENSIGN (B2205J) N = 42	ELIANA (B2202) N = 75
Date de clôture	30 janvier 2017	6 octobre 2017	25 avril 2017
Temps d'évaluation	Jour 28	Jusqu'à 6 mois	Jusqu'à 3 mois
TRG, n (%) [IC 95 %]	53 (94,6) [85-99]	29 (69,0) [53-82]	61 (81,3) [71-89]
RC	42 (75,0)*	■	45 (61)
RCp	11 (19,6)*	■	16 (21)
MRM négative, n (%) [IC 95 %]	48 (85,7) [74-94]	27 (64,3) [■]	61 (81,3) [70,7-89,4]
Analyse ITT, n/N (%) [IC 95 %]			
Enrôlés	53/66 (80,3)	29/53 (54,7) [■]	61/92 (66,3) [56-76]
DDR médiane, mois (suivi médian)	33,4 (8,6)	Non atteinte (■)	Non atteinte (■)
Probabilité de rester en rémission, % (IC 95 %)			
à 6 mois	73,2 (58,1-83,5)	71 (48,5-85,5)	79,5 (65,1-88,5)
à 12 mois	■	61 (38-78)	58,5 (41,1-72,5)
Durée médiane de SSE, mois (suivi médian)	28,8 (8,2)	■	Non atteinte (6,0)
Probabilité de SSE, % (IC 95 %)			
à 6 mois	73,9 (59,9-83,7)	■	72,7 (59,9-82,0)
à 12 mois	■	■	50,5 (35,2-63,9)
Durée médiane de survie, mois (suivi médian)	37,9 (22,1)	23,8 [■]	19,1 [■]
Probabilité de survie, % (IC 95 %)			
à 6 mois	85,7 (73,5-92,6)	79 (65-88)	90,3 (80,7-95,3)
à 12 mois	■	63 (46-76)	76,4 (62,7-85,5)

*Meilleure réponse globale (MRG)

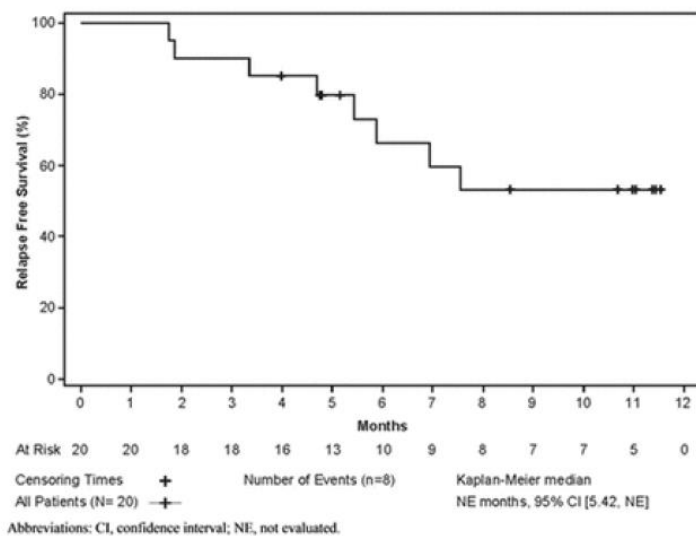
Sigles : DDR : durée de la réponse; IC : intervalle de confiance; ITT : intention de traiter (*intention to treat*); MRM : maladie résiduelle minimale; n : nombre de patients; RC : rémission complète avec récupération hématologique totale; RCp : rémission complète avec récupération hématologique partielle; SSE : survie sans événement; TRG : taux de rémission global.

Alors que la médiane de la durée de rémission n'a été atteinte que pour l'étude B2101J (33,4 mois), les probabilités d'être en rémission à 12 mois étaient comparables pour les 3 études (B2101J : ■ %; B2205J : 61 %; B2202 : 59 %). La médiane de la durée de survie sans événement a varié grandement d'une étude à l'autre (B2101J : 28,8 mois; B2205J : ■ mois; B2202 : non atteinte). La durée médiane de la survie globale a été estimée à 37,9 mois (B2101J), 23,8 mois (B2205J) et 19,1 mois (B2202). En somme, la probabilité de survie à 12 mois était de 63 % (B2205J), 76,4 % (B2202) et ■ (B2101J). Les courbes de Kaplan-Meier représentant la durée de la rémission et de la survie globale des études

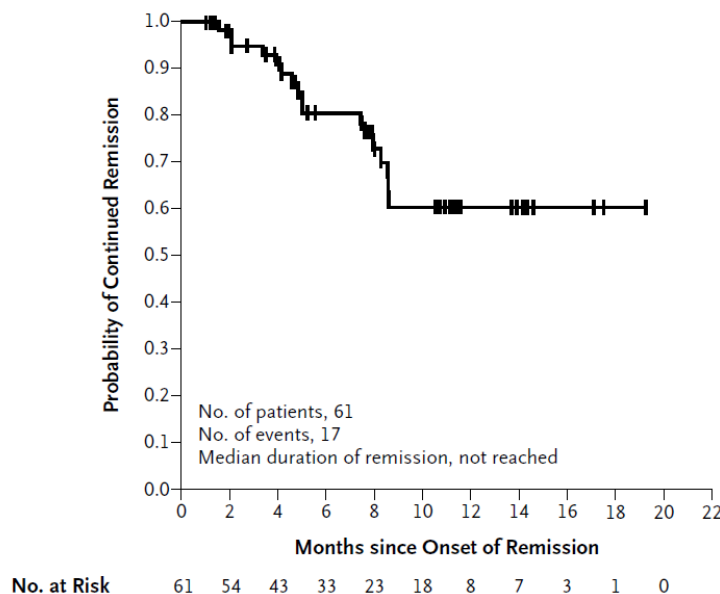
B2205J et B2202 sont présentées à la [figure 6](#) et à la [figure 7](#). Finalement, une analyse en intention de traiter, portant sur tous les patients enrôlés, a révélé un taux global de rémission complète de 80,3 % (B2101J), 54,7 % (B2205J) et 66,3 % (B2202) [EMA, 2018; Maude *et al.*, 2018a; Maude *et al.*, 2018b; Novartis, 2017d; Novartis, 2017e; Novartis, 2017f].

Figure 6 Courbes de Kaplan-Meier sur la durée de la rémission selon les études B2205J et B2202

A. Étude B2205J (date de clôture : 1^{er} février 2016)



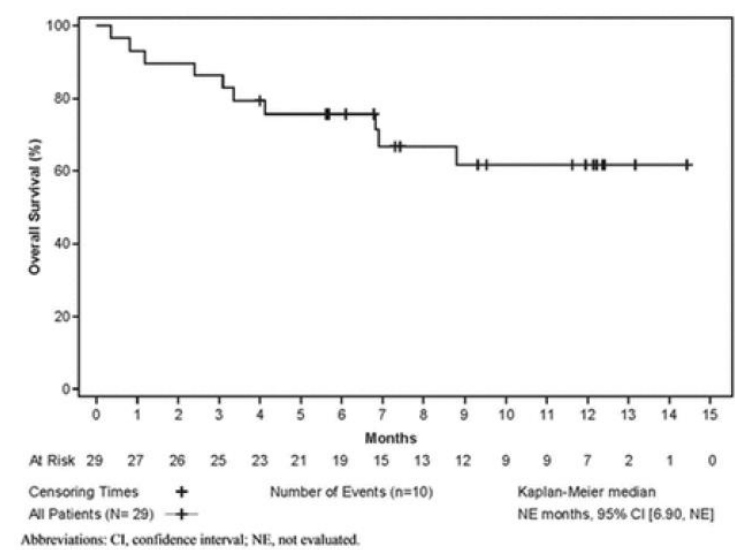
B. Étude B2202 (date de clôture : 25 avril 2017)



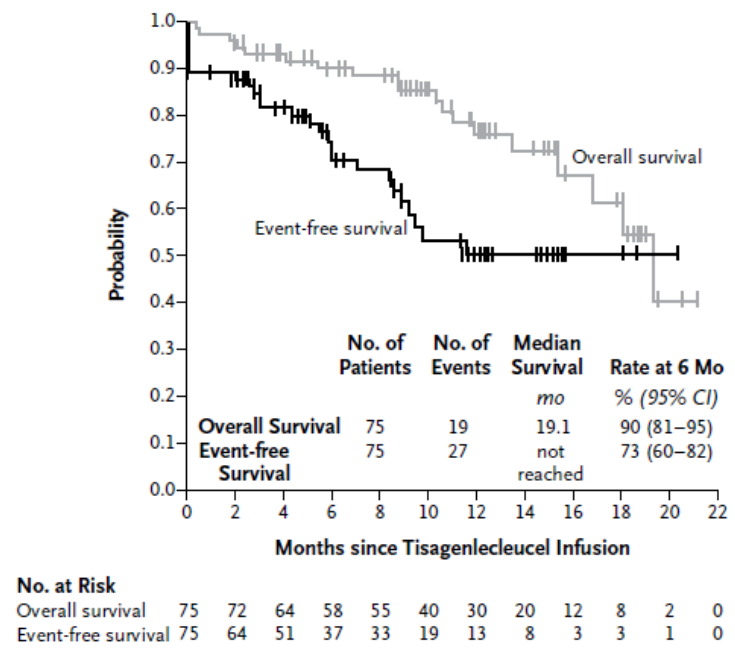
Sources : Maude *et al.*, 2018a; Maude *et al.*, 2018b.

Figure 7 Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale selon les études B2205J et B2202

A. Étude B2205J (date de clôture : 1^{er} février 2016)



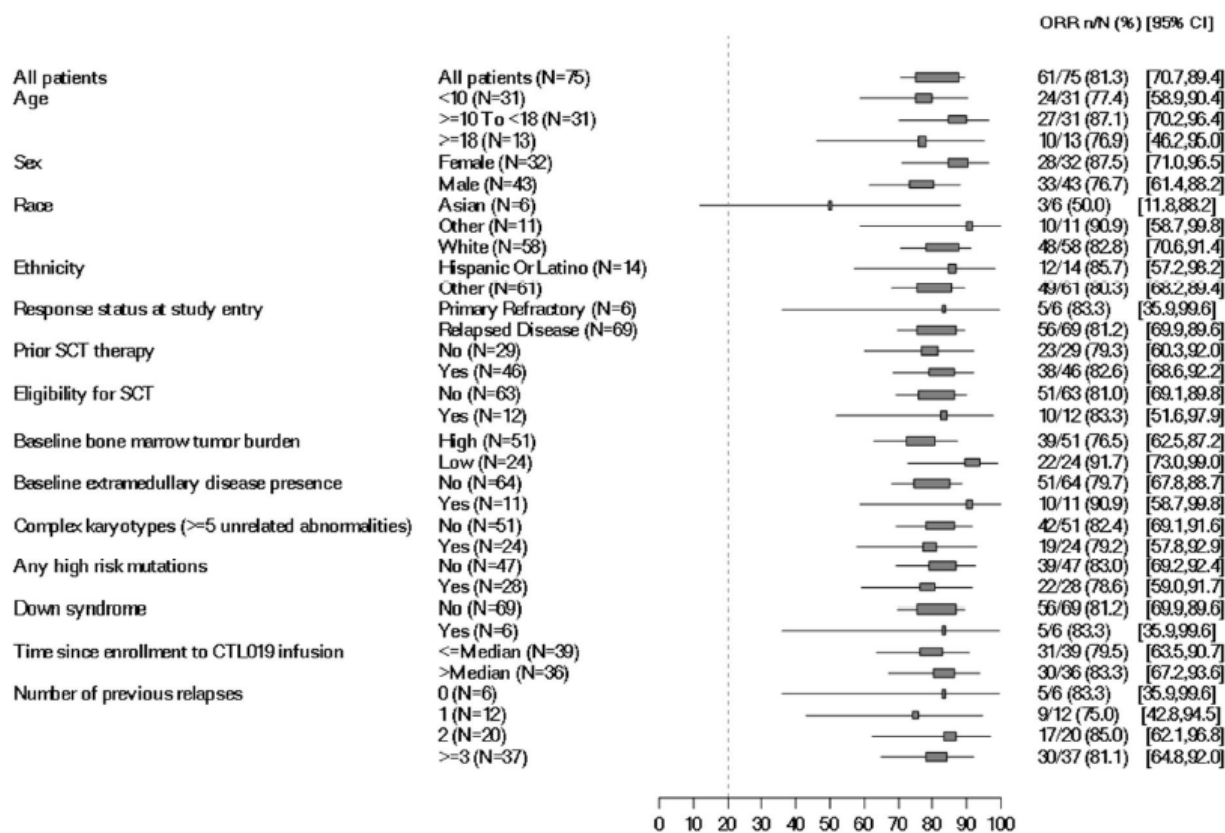
B. Étude B2202 (date de clôture : 25 avril 2017)



Sources : Maude *et al.*, 2018a; Maude *et al.*, 2018b.

Des analyses exploratoires par sous-groupe ont montré que le taux de rémission globale était peu influencé par les variables démographiques, l’histoire de la maladie, les altérations chromosomiques ou le délai entre l’enrôlement et l’administration du traitement. Un exemple de cette analyse pour l’étude B2202 est présenté à la [figure 8](#).

Figure 8 Taux de rémission global rapporté selon le sous-groupe analysé



Source : EMA, 2018.

4.3 Données portant sur l'innocuité

4.3.1 Décès observés

L'administration du tisagenlecleucel induit des événements indésirables (EI) aigus qui nécessitent une prise en charge rapide et adéquate. Des événements fatals dus à la progression de la LLA r/r ou qui ont engagé le pronostic vital des patients ont été observés après l'infusion du tisagenlecleucel ([tableau 10](#)).

Tableau 10 Décès survenus pendant les études B2101J, B2205J et B2202

DÉCÈS	Pedi CART19 (B2101J)	ENSIGN (B2205J)	ELIANA (B2202)
Date de clôture	30 janvier 2017	1 ^{er} février 2016	25 avril 2017
Avant l'administration du tisagenlecleucel			
Patients enrôlés, n	66	35	92
Décès, n (%)			
LLA	4 (6,1)	4 (11,4)	14 (15,2)
Infection	2 (3,0)	2 (5,7)	8 (8,7)
Défaillance multisystémique	1 (1,5)	1 (2,9)	5 (5,4)
Défaillance respiratoire	1 (1,5)	1 (2,9)	0
	0	0	1 (1,1)

Dans les 30 jours après l'administration du tisagenlecleucel			
Patients traités, n	56	29	75
Décès, n (%)	3 (5,4)*	2 (6,9)	2 (2,7)
LLA	3 (5,4)*	1 (3,4)	1 (1,3)
Hémorragie cérébrale	0	0	1 (1,3)
AVC	0	1 (3,4)	0
Plus de 30 jours après l'administration de tisagenlecleucel			
Patients traités, n	56	29	75
Décès, n (%)	19 (33,9)	8 (27,6)	17 (22,7)
LLA	19 (33,9)	8 (27,6)	12 (16,0)
Encéphalite	0	0	1 (1,3)
Infection bactérienne	0	0	1 (1,3)
Mycose systémique	0	0	1 (1,3)
Trouble hépatobiliaire	0	0	1 (1,3)
Cause inconnue	0	0	1 (1,3)

*30 jours après la dernière dose infusée

Sigles : AVC : accident vasculaire cérébral; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë; n : nombre de patients; SLT : syndrome de lyse tumorale; SRC : syndrome de relargage de cytokines.

Avec un suivi médian de 11,5 mois (B2101J), 6,4 mois (B2205J) et 9,9 mois (B2202), 39,3 %, 34,5 % et 25,4 % des sujets traités avec le tisagenlecleucel sont décédés.

Des 51 décès observés dans les 3 études, 44 (86,3 %) étaient directement attribuables à la LLA, dont 5 (9,8 %) sont survenus durant le mois suivant le traitement. De plus, 10 patients sont décédés en raison de la LLA avant de recevoir le traitement (B2101J : ■■■; B2205J : 5,7 %; B2202 : 8,7 %).

En tout, sept décès n'étaient pas associés à la progression de la maladie et aucun n'était directement attribuable à l'administration du tisagenlecleucel [EMA, 2018; Novartis, 2017f].

4.3.2 Autres événements indésirables

Les EI ont été rapportés en se basant sur les classifications MedDRA et CTCAE¹⁹. Dans les études B2205J et B2202, l'évaluation du syndrome de relargage de cytokines est basée sur l'échelle développée par l'équipe de l'Université de Pennsylvanie [Porter *et al.*, 2018].

Le [tableau 11](#) présente le résumé des EI, liés ou non au tisagenlecleucel, survenus à la suite de l'administration du traitement.

¹⁹ MedDRA versions 19.0 (B2101), 20.0 (B2202) et 20.1 (B2205J); CTCAE versions 3.0 (B2101J) et 4.03 (B2105J et B2202)

Tableau 11 **Sommaire des événements indésirables survenus au cours des études B2101J, B2205J et B2202**

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	Pedi CART19 (B2101J)			ENSGN (B2205J)			ELIANA (B2202)		
	30 janvier 2017			1 ^{er} février 2016			25 avril 2017		
	Tous	Liés	N	Tous	Liés	N	Tous	Liés	N
Grade 3 ou 4, n (%)	■	■	56	24 (82,8)	22 (75,9)	29	66 (88,0)	55 (73,3)	75
Dans les 8 semaines	n.r.	n.r.	56	24 (82,8)	22 (75,9)	29	62 (82,7)	52 (69,3)	75
Après 8 semaines	n.r.	n.r.	n.r.	10 (47,6)	7 (33,3)	21	32 (45,7)	14 (20,0)	70
EIIP, n (%)*									
SRC	■	■		11 (37,9)	■		35 (46,7)	■	
SLT	■	■		0	■		3 (4,0)	■	
Infections	■	■	56	3 (10,3)	■	29	18 (24,0)	■	75
Neutropénie fébrile	■	■		10 (34,5)	■		26 (34,7)	■	
Neurologique	■	■		1 (3,4)	■		10 (13,3)	■	
Cytopénie à 28 jours	■	■		7 (24,1)	■		24 (32,0)	■	
Graves, n (%)	■	■	56	23 (79,3)	22 (75,9)	29	58 (77,3)	50 (66,7)	75

*Grade 3 ou 4 dans les 8 semaines

Sigles : EIIP : événement indésirable d'intérêt particulier; n : nombre de patients; n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté; SLT: syndrome de lyse tumorale; SRC : syndrome de relargage de cytokines.

Des EI de grade 3 ou 4 ont été ressentis par la majorité des patients (B2101J : ■%; B2205J : 82,8 %; B2202 : 88,0 %). La liste complète des EI de grade 3 ou 4 de l'étude B2202 liés à l'administration du tisagenlecleucel est présentée à l'annexe C-1. Selon les données des études B2205J et B2202, la majorité des EI sont survenus rapidement après le traitement (83 % dans les 8 semaines par rapport à 46-48 % après 8 semaines). Les EI non hématologiques le plus fréquemment rapportés (fréquence d'au moins 40 %) étaient le syndrome de relargage des cytokines (81 %), les infections (67 %), la pyrexie (41 %) et la perte d'appétit (40 %). Les EI hématologiques les plus fréquents ont été la diminution du décompte des leucocytes (100 %), de l'hémoglobine (100 %), des neutrophiles (98 %), des lymphocytes (98 %) et des plaquettes (95 %) [EMA, 2018; Maude *et al.*, 2018b; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018; Maude *et al.*, 2016a].

Des événements indésirables d'intérêt particulier de grade 3 ou 4 ont également été rapportés par la majorité des patients de chaque étude ([tableau 11](#)). L'un des plus fréquents a été le syndrome de relargage des cytokines, qui est survenu chez 38 % (B2205J) et 47 % (B2202) des patients traités. Le syndrome de relargage des cytokines est apparu après un délai médian de 3 jours pour une durée médiane de 8 jours (étendue 1-36). Les risques de développer un syndrome de relargage des cytokines de grade 3 ou 4 semblaient liés à la charge tumorale initiale [Novartis, 2017d]. Les autres événements indésirables d'intérêt particulier de grade 3 ou 4 apparus au cours des 8 semaines suivant le traitement lors des études B2205J et B2202 ont été des neutropénies fébriles (35 %), des cytopénies hématopoïétiques non résolues au jour 28 (24 % à 32 %), des infections (de 10 % à 24 %), des événements neurologiques (de 3 % à 13 %) et un syndrome de lyse tumorale (4 % [B2202]) [EMA, 2018; Maude *et al.*, 2018b; Novartis, 2017b; Novartis, 2017d; Novartis, 2017f; Maude *et al.*, 2016a].

Selon les données de l'étude B2202 (date de clôture : 25 avril 2017), 40 % des patients ont rapporté des événements neurologiques indésirables survenus dans les 8 semaines suivant l'infusion du tisagenlecleucel, dont 13 % de grade 3. La majorité de ces EI sont apparus pendant un épisode de syndrome de relargage des cytokines, ou peu après sa résolution [Maude *et al.*, 2018b].

La cytopénie se définit comme une diminution cliniquement significative des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs. 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 24,1 % des patients de l'étude B2205J et 32,0 % des patients de l'étude B2202 [Maude *et al.*, 2018b; Maude *et al.*, 2016a].

Les EI graves rapportés dans les études B2205J et B2202, outre le syndrome de relargage des cytokines et la neutropénie fébrile, incluaient également l'hypotension (11,5 %), la pyrexie (8,7 %), l'hypoxie (6,7 %) ainsi que la défaillance rénale (*acute kidney injury*) (5,8 %) ou respiratoire (5,8 %) [EMA, 2018; Novartis, 2017d; Novartis, 2017f].

4.3.3 Persistance de cellules CAR-T et risque cancérogène

Les patients ont été évalués à intervalles réguliers suivant l'administration du tisagenlecleucel afin de mesurer la persistance des cellules CAR-T et pour détecter la présence potentielle de lentivirus compétents pour la réplication (LCR). La durée médiane de suivi des patients était de 11,5 mois pour l'étude B2101J (date de clôture : 30 janvier 2017), de 6,4 mois pour l'étude B2205J (date de clôture : 1^e février 2016) et de 9,9 mois pour l'étude B2202 (date de clôture : 25 avril 2017). Le transgène CAR a pu être détecté dans le sang périphérique par PCR (*polymerase chain reaction*) quantitative en temps réel. Chez les patients qui ont répondu au traitement, les cellules CAR-T ont persisté pendant une durée médiane de 8,2 mois (B2101J; étendue 0,6-25,8), 6,2 mois (B2205J; étendue 0,6-12,5) et 5,5 mois (B2202; étendue 0,7-20,3). Chez les patients qui n'ont pas obtenu une rémission complète, la durée médiane de détection a été de 0,8 mois (B2101J; étendue 0,8-0,8), 0,9 mois (B2205J; étendue 0,7-0,9) et de 1,6 mois (B2202; étendue 0,5-12,4) suivant la perfusion. Le faible nombre de patients qui n'ont pas répondu au traitement empêche toutefois l'utilisation de tests statistiques comparatifs [EMA, 2018].

Aucun événement de LCR, ni de transformation maligne des cellules CAR-T, n'a été rapporté à la suite de l'administration du tisagenlecleucel durant toute la durée des études. 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, 2017a]. Toutefois, le risque d'apparition de cancers secondaires n'étant pas totalement exclu, une étude de pharmacovigilance portant sur les patients qui ont été traités dans le cadre des essais cliniques (étude A2205B) est en cours, et un registre des patients traités après la commercialisation de la thérapie (étude B2401) est constitué. 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. Dans les études B2205J et B2202, la majorité des patients (84,6 %, n = 88) avaient des résultats positifs pour les anticorps anti-mCAR19 (murin) au moment de l'enrôlement; la présence d'anticorps anti-CAR19m induits par le traitement a été observée chez 34,6 % des patients. Des analyses de corrélation suggèrent que l'expansion *in vivo* du tisagenlecleucel n'a pas été affectée par les anticorps préexistants ($r^2 = 0,002$) et ceux induits par le traitement ($r^2 = 0,006$) [Mueller *et al.*, 2018a]. De plus, la présence d'anticorps anti-CAR19m préexistants et induits ne semble pas avoir compromis l'efficacité clinique et l'innocuité du tisagenlecleucel [Mueller *et al.*, 2018b].

4.3.5 Résistance au tisagenlecleucel

Les cellules B des patients atteints de LLA-B r/r sont connues pour être davantage résistantes aux chimiothérapies ou aux traitements à base d'inhibiteurs de tyrosine kinases [Irving *et al.*, 2016]. L'administration du tisagenlecleucel a également mené à l'émergence, chez certains patients, de clones leucémiques résistants aux lymphocytes CAR-T. L'un des mécanismes de résistance est associé à une perte de l'expression du marqueur CD19 (cible du tisagenlecleucel) de la surface des cellules leucémiques. Dans l'étude B2205J, sur les 6 cas de récurrence analysables, 2 étaient positifs pour le CD19, dont 1 exprimait de faibles niveaux de l'antigène, tandis que 2 étaient négatifs. De plus, 2 cas de récurrence présentaient 2 populations de cellules : une exprimant le CD19 et l'autre ne l'exprimant pas. Dans l'étude B2202, sur les 16 cas de récurrence analysables pour le marqueur CD19, 1 était positif, 12 étaient négatifs et 3 autres présentaient à la fois une population positive et une négative. Ces données pourraient être utiles pour établir les plans de traitement subséquents des patients avec récurrence. Elles permettraient également de comprendre les mécanismes d'évitement des leucémies LLA-B r/r en réponse à l'immunothérapie cellulaire et de trouver des options de remplacement pour empêcher le développement de la résistance [Maude *et al.*, 2018b; Maude *et al.*, 2016a].

Au cours de l'étude B2101J, un patient a connu une récurrence neuf mois après l'administration du tisagenlecleucel dont les cellules B leucémiques exprimaient le CAR. Une publication récente explique qu'au cours du processus de fabrication des lymphocytes CAR-T, une cellule B leucémique du patient aurait également reçu le CAR [Ruella *et al.*, 2018]. Ce clone a ensuite proliféré et a échappé à l'activité antitumorale du tisagenlecleucel par un mécanisme où le CAR aurait masqué l'antigène cible CD19 des cellules B modifiées, le rendant inaccessible aux lymphocytes CAR-T. Ce cas unique et rare illustre un mécanisme méconnu de résistance associé au procédé de fabrication des cellules CAR-T.

4.4 Impact sur la qualité de vie

4.4.1 Qualité de vie liée à la santé : résultats de l'étude B2202

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

- le *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) qui comprend un instrument de mesure de 23 items répartis en 4 sous-échelles (physique, sociale, émotionnelle et fonctionnelle). Un score global pour la composante physique et psychosociale y est également calculé.

- l'European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D) qui comprend un système descriptif avec 5 sous-échelles (mobilité, autonomie personnelle, activités courantes, douleur/inconfort, anxiété/dépression) et un système d'évaluation utilisant une échelle visuelle analogue. Les sujets âgés de 8 à 12 ans ont rempli la version pédiatrique (EQ-5D-Y) tandis que les sujets âgés de 13 ans ou plus ont rempli la version à 3 niveaux (EQ-5D-3L).

Les résultats relatifs à la qualité de vie rapportés par les patients âgés de 8 ans ou plus et qui ont répondu au traitement avec le tisagenlecleucel sont présentés au [tableau 12](#).

Tableau 12 Scores du PedsQL et EQ-5D avant et après l'administration du tisagenlecleucel (date de clôture : 25 avril 2017)

INSTRUMENT DE MESURE DE LA QUALITÉ DE VIE	PATIENTS ÂGÉS DE ≥ 8 ANS QUI ONT RÉPONDU AU TISAGENLECLEUCEL (N = 48)				
	Score moyen de base	Variation moyenne 3 mois	Variation moyenne 6 mois	Variation moyenne 9 mois	Variation moyenne 12 mois
Échelle PedsQL	N = 43	N = 36	N = 30	N = 21	N = 14
Global	58	+ 14	+ 17	+ 18	+ 27
Échelle EQ-5D	N = 40	N = 36	N = 29	N = 21	N = 24
EVA	68	+ 17	+ 16	+ 19	+ 25

Sigles : EVA : échelle visuelle analogue; PedsQL : *Pediatric Quality of Life Inventory*; EQ-5D : *European Quality of Life 5-Dimensions*.

Toutes les améliorations de score des sous-échelles de l'instrument PedsQL observées à partir du troisième mois suivant le traitement sont cliniquement significatives, telles que définies par Varni [2003]. Une amélioration cliniquement significative, telle que définie par Pickard [2007], est également observée pour les scores de l'instrument EQ-5D.

Les améliorations observées à 3 mois suivant le traitement ont perduré jusqu'au 12^e mois de suivi. Il est à noter que le nombre de patients interrogés diminue de 40 % à 67 % au cours du suivi (n = 40 et n = 43 au temps 0; n = 14 et n = 24 à 12 mois).

Une amélioration des scores est également observée pour les 5 dimensions de l'EQ-5D, 3 et 6 mois après le traitement. Une diminution de la proportion de patients qui n'ont rapporté aucun problème est toutefois observée entre le 3^e et 6^e mois pour les sous-échelles de la mobilité, des activités courantes et de la douleur / inconfort [Dietz *et al.*, 2017].

4.5 Perspective des patients et de leurs proches

Les proches de jeunes patients qui ont expérimenté le tisagenlecleucel ont rapporté avoir observé une rémission à la suite du traitement. Ils ont souligné l'effet positif du tisagenlecleucel sur la maladie de leur enfant. Au sujet des événements indésirables, les patients et les proches consultés ont mentionné des situations allant de l'absence d'événements indésirables à des réactions légères à la suite de l'infusion des cellules CAR-T. Certains proches ont toutefois souligné que leur enfant était devenu très malade. Les patients et les proches ont par ailleurs évalué les événements indésirables associés au tisagenlecleucel comme étant moins sérieux que ceux associés aux autres traitements. Relativement à l'impact du traitement sur leur qualité de vie, certains patients et proches l'ont qualifié de positif tandis que d'autres l'ont qualifié de neutre. Selon certains, les

inconvenients rapportés étaient davantage liés au fait d'être loin de la maison et à l'investissement en temps plutôt qu'au traitement lui-même. Les proches ont également indiqué avoir vécu de l'anxiété accrue pendant la période d'attente associée à l'évaluation de l'admissibilité de leur enfant. Il a néanmoins été mentionné que l'accès au traitement n'avait pas été un problème.

Somme toute, les patients et les proches consultés ont été extrêmement positifs au sujet de la thérapie et de ses avantages. Il a d'ailleurs été mentionné par certains que le traitement CAR-T était moins difficile que les autres thérapies. Les parents ont par ailleurs souligné que le tisagenlecleucel leur avait donné de l'espoir et avait permis à leur enfant de redevenir un enfant. Finalement, pour certains proches, l'incertitude entourant l'efficacité et l'innocuité du traitement à long terme représente une épée de Damoclès, tandis que pour d'autres le prolongement d'une vie de bonne qualité surpasse les risques à long terme. Enfin, les patients consultés qui n'ont pas expérimenté le traitement ainsi que leurs proches ont indiqué qu'ils seraient prêts à l'essayer et à en tolérer les risques 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 et des avantages cliniques à long terme incertains (validité interne). Les analyses statistiques sont adéquatement effectuées, bien qu'elles soient fondées sur une valeur seuil de 20 % qui ne reflète pas les taux de rémission plus élevés observés dans la pratique courante [Sun *et al.*, 2018]. De plus, les chimiothérapies de transition et de lymphodéplétion qui précèdent l'infusion du tisagenlecleucel comprennent des composés actifs qui sont traditionnellement utilisés pour traiter les cas de LLA²⁰. Ainsi, on ne peut totalement exclure le fait que l'ampleur et la durée de la réponse mesurées à la suite de l'administration du tisagenlecleucel soient potentiellement dues à un effet combiné du tisagenlecleucel, de la chimiothérapie de transition et/ou de la lymphodéplétion.

Selon le groupe d'experts consulté, les caractéristiques des patients qui ont participé aux études B2101J, B2205J et B2202 sont similaires à celles des patients atteints de LLA r/r au Québec (validité externe). Certains patients dont la maladie est à un stade très avancé pourraient toutefois ne pas être aptes à recevoir la thérapie avec le tisagenlecleucel en raison du délai de fabrication des cellules CAR-T ou encore de l'intensité des EI. Les patients devaient notamment avoir une espérance de vie évaluée à 12 semaines ou plus, et environ la moitié des patients qui ont participé aux études sur le tisagenlecleucel avaient un score Lansky / Karnofsky supérieur ou égal à 90.

Les données sur la qualité de vie liée à la santé ont été analysées uniquement chez des patients qui ont répondu au traitement. De plus, le nombre de participants diminue de manière importante au douzième mois par rapport au temps zéro, ce qui limite la portée des résultats.

²⁰. Société canadienne du cancer (SCC). Leucémie aiguë lymphoblastique [site Web]. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-childhood/treatment/chemotherapy/?region=qc> (consulté le 15 octobre 2016).

4.6.2 Comparaison indirecte naïve du tisagenlecleucel avec les traitements de référence

Une approche par comparaison indirecte naïve est proposée afin de comparer les avantages cliniques du tisagenlecleucel par rapport aux thérapies de troisième intention administrées au Québec pour le traitement de la LLA-B r/r (voir la [section 3.2](#)). L'étude MT-103-205 sur le blinatumomab ainsi qu'une étude sur la clofarabine en combinaison avec l'étoposide et la cyclophosphamide (CEC) sont examinées [Von Stackelberg *et al.*, 2016; Hijiya *et al.*, 2011]. Les caractéristiques de base des patients inclus dans ces études ainsi que les résultats sur l'efficacité clinique sont présentés dans le [tableau 13](#) et comparés à ceux des études B2101J, B2205J et B2202.

Précisons que les évaluations de la réponse au traitement pour chacune de ces études s'appuient sur des critères légèrement différents²¹. Le mode d'administration (ponctuel [tisagenlecleucel] vs cyclique [CEC ou blinatumomab]) entraîne également une différence concernant le temps d'évaluation de la réponse. Dans l'ensemble, les patients de l'étude MT-103-205 étaient plus jeunes et avaient une charge tumorale un peu plus élevée que ceux des études sur le tisagenlecleucel. Ils ont toutefois été moins exposés à des traitements antérieurs. Concernant l'étude avec le schéma CEC, la population de patients traités était plus âgée et comprenait une proportion plus élevée de patients avec une LLA-T. Cette population avait toutefois reçu moins de traitements et d'alloCSH antérieurs que celles des études sur le tisagenlecleucel. D'autres caractéristiques des patients des études MT-103-205 (score Lansky / Karnofsky) et sur le tisagenlecleucel (nombre de patients dont la maladie est chimioréfractaire) ne sont pas rapportées. Dans l'ensemble, ces cohortes sont lourdement prétraitées et elles présentent toutes un pronostic défavorable. Une étude qui a évalué des chimiothérapies de sauvetage n'a pas été retenue en raison des caractéristiques mal détaillées des patients, de la proportion élevée de LLA non à cellules B (37 %), des chimiothérapies mal spécifiées et des différences relatives aux définitions cliniques [Von Stackelberg *et al.*, 2011].

²¹. Par rapport aux études sur le tisagenlecleucel, l'obtention de la rémission complète de l'étude MT-103-205 est conditionnelle à l'absence de blastes en circulation (vs < 1 %), mais cela sans distinction pour la récupération hématologique des plaquettes ou des neutrophiles. L'étude sur la clofarabine en combinaison considère les seuils de $0,75 \times 10^9 / L$ et $75 \times 10^9 / L$ pour le décompte de neutrophiles et de plaquettes dans l'évaluation de la récupération hématologique.

Tableau 13 Principales études qui ont évalué les résultats de patients atteints d'une LLA r/r à la suite de plus de deux thérapies systémiques

PARAMÈTRES CLINIQUES	Clofarabine en combinaison (N = 25)	Blinatumomab MT-103-205 (N = 70)	Tisagenlecleucel		
			B2101J 2017-01-31 (N = 66)	B2205J 2017-10-06 (N = 73)	B2202 2017-04-25 (N = 92)
Patients traités, n	25	70	56	58	75
Référence	Hijiya <i>et al.</i> , 2011	Von Stackelberg <i>et al.</i> , 2016	Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018; Maude <i>et al.</i> , 2014	Maude <i>et al.</i> , 2018a; Maude <i>et al.</i> , 2016a	Maude <i>et al.</i> , 2018b; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018
Caractéristiques des patients	■ Âge médian : 14 ans (1–21) ■ Homme : 64,0 % ■ LLA-B : 84 % ■ Lansky/Karnofsky ≥ 80 : 76 % ■ Tx antérieurs : 1 : 16 %; 2 : 56 %; 3 : 28 % ■ AlloCSH : 16 % ■ Maladie réfractaire : 60 % ■ Blastes, % moyen : 69,5 % (23,6)[†]	■ Âge médian : 8 (< 1–17) ■ Homme : 67,1 % ■ LLA-B : 100 ■ Récidives antérieures : 0 : 3 %; 1 : 44 %; 2 : 41 %; ≥ 3 : 11 % ■ AlloCSH : 57 % ■ Maladie réfractaire : 56 % ■ ≥ 50 % blastes : 74 %	Caractéristiques des 55 premiers patients : ■ Âge médian : 11 (1–24) ■ Homme : 55,4 % ■ LLA-B : ■ ■ Lansky/Karnofsky, médiane : ■ ■ Tx antérieurs : 4 (médiane) ■ AlloCSH : 64 % ■ Maladie réfractaire : 5 % ■ récidivante : 95 %	Caractéristiques des 29 premiers patients : ■ Âge médian : 12 (3–25) ■ Homme : 37,9 % ■ LLA-B : 100 % ■ Lansky/Karnofsky, médiane : ■ ■ Tx antérieurs, médiane : 3 ■ AlloCSH : 59 % ■ Maladie réfractaire : 7 % ■ chimioréfractaire : 7 % ■ récidivante : 86 % ■ Blastes, % médian : 84 %	■ Âge médian : 11 (3-23) ■ Homme : 57,3 % ■ LLA-B : 100 % ■ Lansky/Karnofsky, médiane : 90 ■ Tx antérieurs, médiane : 3 ■ AlloCSH : 61 % ■ réfractaire : 8 % ■ récidivante : 92 % ■ Blastes, % médian : 74
Évaluation de la réponse tumorale, % [IC 95 %]	■ TRG : 44 - RC : 28 - RCp : 16 ■ AlloCSH : 40	■ TRG : 39 [27-51] - MRM- : 20 ■ AlloCSH : 34	■ TRG : 95 [85-99] - RC : 75 (MRG) - RCp : 20 (MRG) - MRM- : 86 [74-94] ■ AlloCSH : ■ ■ TRG ITT : 80	■ TRG : 69 [53-82] - RC : ■ - RCp : ■ - MRM- : 64 [■] ■ AlloCSH : ■ ■ TRG ITT : 54,7 [■]	■ TRG : 81 [71-89] - RC : 61 - RCp : 21 - MRM- : 81 [71-89] ■ AlloCSH : 9 ■ TRG ITT : 66
Paramètres cliniques secondaires	■ DDR médiane, mois : 15,5 ■ SSE médiane, mois : Pop. totale : 2,5 - RC : 17,0 ■ SG, mois : Pop. totale : 2,5 - RC : 18,6	■ DDR, mois : Pop. totale : 4,4 - MRM- : 7,3 - MRM+ : 1,9 ■ SG, mois [IC 95 %] : 7,5 [4,0-11,8]	■ Médiane DDR, mois : 33,4 ■ Rémission à 1 an, % (IC95) : ■ ■ Médiane de SSE, mois : 28,8 ■ SSE à 1 an, % : ■ ■ Médiane de la SG, mois : 37,9 ■ SG à 1 an, % (IC95) : ■ ■ ■	■ Médiane DDR, mois : NA ■ Rémission à 1 an, % (IC95) : 61,2 (38-78) ■ Médiane de SSE, mois : ■ ■ SSE à 1 an, % : ■ ■ Médiane de SG, mois : 23,8 ■ SG à 1 an, % (IC 95 %) : 63 (46-76)	■ Médiane DDR, mois : NA ■ Rémission à 1 an, % (IC95) : 58,5 % (41-79) ■ Médiane de SSE, mois : NA ■ SSE à 1 an, % : 50,5 (35-64) ■ Médiane de la SG, mois : 19,1 ■ SG à 1 an, % (IC 95 %) : 76,4 (63-86)

[†] Donnée tirée du site : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00315705>.

Sigles : alloCSH : greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques; IC : intervalle de confiance; DDR : durée de la rémission; ITT : intention de traiter; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë; MRM : maladie résiduelle minimale; MRG : meilleure réponse globale; n = nombre de patients; NA = non atteinte; RC : rémission complète; RCp : rémission complète avec récupération hématologique partielle; SG : survie globale; SSE : survie sans événement; SSR : survie sans récurrence; TRG : taux de rémission globale; tx : régime de traitement.

Une comparaison indirecte ajustée entre les données cliniques du tisagenlecleucel et celles de l'étude MT-103-205 par rapport à celles regroupées de 3 études sur le schéma CEC a été soumise par le fabricant, mais elle n'a pas été retenue [Miano *et al.*, 2012; Locatelli *et al.*, 2009]. L'ajustement selon le nombre de récurrences antérieures, le délai depuis la plus récente récurrence, la charge tumorale de base et le pourcentage de patients de l'étude MT-103-205 qui avaient préalablement reçu une greffe ont entraîné l'exclusion de 54 % des patients des études sur le tisagenlecleucel. Les données regroupées des 3 études du schéma CEC ne permettent l'ajustement que sur une seule variable, le taux de patients qui avaient préalablement reçu une greffe, ce qui a résulté en l'exclusion de 27 % des patients des études sur le tisagenlecleucel. De plus, les études sur le schéma CEC incluaient des patients atteints de LLA-T dans des proportions variables (32 % [Locatelli *et al.*, 2009]; 16 % [Hijiya *et al.*, 2011], non rapporté [Miano *et al.*, 2012]), non admissibles pour l'indication actuellement demandée. Finalement, l'échantillon de patients de ces études était limité, autant du côté des comparateurs que du tisagenlecleucel. La perte importante de sujets dans les études sur le tisagenlecleucel associée à l'ajustement se traduit par une incertitude dans l'interprétation des résultats.

La durée de la rémission précédente demeure un facteur de mauvais pronostic important qui est associé au taux de réponse. Cependant, cette donnée n'est disponible que pour l'étude MT-103-205 (71 % de récurrence moins de 6 mois après la plus récente thérapie).

4.6.3 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 disponible au moment de l'amorce des études cliniques. La taille de l'échantillon des études B2101J, B2205J et B2202 apparaît suffisante pour évaluer l'efficacité du tisagenlecleucel chez des patients qui présentent une forme agressive de LLA-B, particulièrement en tenant compte de la faible prévalence de patients concernés par l'indication demandée. 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 taux de rémission globale est considérée comme étant importante chez ces patients qui présentent un stade avancé de la maladie; la réponse survient rapidement, dès les 3 premiers mois suivant l'administration du traitement. La rémission obtenue après la perfusion du tisagenlecleucel semble profonde, telle qu'estimée par le taux élevé de patients avec une MRM négative. Les résultats des études B2101J, B2205J et B2202 confirment le fait que la réponse au traitement peut se maintenir dans le temps en l'absence de traitement ultérieur, comme l'illustre la médiane de la durée de rémission non atteinte pour les études B2205J et B2202. La projection des avantages du tisagenlecleucel sur un horizon temporel à moyen terme ne pourra cependant être faite qu'à partir de données plus matures tandis que la validité des réponses cliniques et l'ampleur de l'effet sur la réponse sont difficiles à déterminer en l'absence de comparaison directe.

Sur le plan de l'innocuité, les études B2101J, B2205J et B2202 montrent que la quasi-totalité des patients traités avec le tisagenlecleucel ont connu des EI, la majorité étant de grade 3 ou plus. Le syndrome de relargage des cytokines est un des EI fréquemment observés avec les immunothérapies cellulaires, et il a été rapporté (grade 3 ou 4) par une proportion allant du tiers à près de la moitié des patients traités. La forme sévère de ce

syndrome peut être prise en charge grâce à un traitement avec le tocilizumab et elle peut nécessiter une admission 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 et qui nécessite une prise en charge à base d'injections mensuelles d'immunoglobulines. La durée du traitement avec les immunoglobulines est encore indéterminée. Dans l'étude B2202, la probabilité de maintenir l'aplasie B à 6 mois était estimée à 83 % (IC 95 % 69-91), avec une durée médiane d'aplasie non atteinte [Maude *et al.*, 2018b], tandis que la durée médiane d'aplasie B de l'étude B2205J était estimée à 11,4 mois. Aucun décès lié à la thérapie avec le tisagenlecleucel n'a été rapporté. Cependant, au cours des études B2101J, B2205J et B2202, environ le tiers des patients qui ont reçu la perfusion sont décédés, dont la majorité ont vu leur maladie progresser.

Comparaison du tisagenlecleucel avec les traitements de troisième intention

La comparaison indirecte naïve des études B2101J, B2205J et B2202 avec celles portant sur le blinatumomab et la clofarabine en combinaison montre des TRG plus importants et une réponse plus durable avec le tisagenlecleucel qu'avec ces traitements de troisième intention (voir le [tableau 13](#)). Toutefois, cette comparaison comporte plusieurs limites majeures (voir la section 4.5.1 et 4.5.2) qui restreignent la portée des conclusions. D'autres études ont dû être écartées en raison d'une trop grande différence d'âge (TOWER [blinatumomab] et INO-VATE [inotuzumab ozogamicine]), de données non publiées (RIALTO [blinatumomab] [Mejstříková *et al.*, 2017]) ou parce les protocoles des chimiothérapies ont significativement évolué depuis leur évaluation [Von Stackelberg *et al.*, 2011]. Dans ce contexte, le rapport entre les avantages et les risques associés au tisagenlecleucel semble favorable à court terme; il devra être réévalué à la lumière de nouvelles données plus robustes.

Plusieurs incertitudes demeurent et, à ce jour, il serait hasardeux de tenter d'estimer la taille de l'effet réel ainsi que la durée de la rémission chez les individus qui répondent positivement au traitement. La courte durée du suivi limite également la capacité à évaluer le risque des événements indésirables à long terme, tel un cancer secondaire ainsi que des désordres neurologiques ou auto-immuns.

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

S'ils se sont montrés préoccupés à propos des effets indésirables à court terme (p. ex. syndrome de relargage des cytokines), les citoyens consultés ont notamment fait remarquer les limites des données sur l'impact du traitement à plus long terme, surtout qu'il s'agit d'enfants. « Les impacts à long terme, je suis préoccupé de l'absence de données. Ce sont des enfants, devront-ils vivre 10, 15 ou 20 ans avec des conséquences? » Ils ont également rappelé le dilemme dans lequel se trouvent les proches qui doivent prendre une décision pour leur enfant ainsi que le rôle du médecin dans cette prise de décision. En revanche, certains citoyens ont souligné les résultats prometteurs et le fait que les traitements standards ont aussi des effets indésirables majeurs connus. Dans cet esprit, les représentants d'associations de patients ont rappelé que, compte tenu du contexte de dernier recours, les incertitudes ne sont pas nécessairement l'objet de fortes préoccupations.

5 COÛT DE LA THÉRAPIE ET EFFICIENCE

5.1 Revue de la littérature

La recherche documentaire concernant l'efficacité du tisagenlecleucel a permis la recension d'un rapport de l'ICER (Institute for Clinical and Economic Review) [2017] et de deux articles scientifiques [Lin *et al.*, 2018; Whittington *et al.*, 2018]. L'article de Whittington part du modèle et des constats de l'ICER en y ajoutant toutefois d'autres scénarios qui serviront à quantifier l'incertitude entourant les résultats cliniques de la technologie.

L'objectif de ces études a été d'estimer le ratio coût-utilité différentiel du tisagenlecleucel pour le traitement de la LLA réfractaire et récidivante chez les personnes âgées de 1 an à 25 ans. La perspective a été celle du payeur de soins. Un taux d'actualisation de 3 % et un horizon temporel à vie ont été choisis à la fois par l'ICER et par Lin et ses collaborateurs. La stratégie de paiement retenue a été le *pay for performance* associée au taux de réponse à un mois à la suite de l'infusion. Pour l'ICER et Whittington [Whittington *et al.*, 2018; ICER, 2017], le comparateur employé correspondait à deux cycles de clofarabine tandis que pour Lin [2018], plusieurs comparateurs ont été analysés, soit le blinatumomab, la clofarabine et la clofarabine en combinaison avec la cyclophosphamide et l'étoposide.

5.1.1 Modèles

L'ICER et Whittington ont appliqué un modèle économique incluant un arbre de décision à court terme (1 à 5 ans) et un modèle de survie partitionnée à long terme (soit de 5 ans jusqu'à la mort). L'arbre de décision suit un patient de la phase de prétraitement jusqu'à l'infusion et à la réponse (ou non) au traitement sur 5 ans. Les patients passent ensuite au modèle de survie partitionnée, où ils font la transition entre trois états de santé : vivant et ayant répondu au traitement, vivant et ne répondant pas au traitement et mort. La probabilité de passer d'un état à un autre est estimée par l'extrapolation des courbes de la survie sans événement et des courbes de survie globale [Whittington *et al.*, 2018; ICER, 2017].

Lin et ses collaborateurs [2018] ont appliqué un modèle de Markov plutôt qu'un modèle de survie partitionné (comme l'ICER [2017] et Whittington [2018]) et ils ont effectué une analyse probabiliste sur les intervalles de confiance des courbes de Kaplan-Meier pour tenir compte de l'incertitude entourant les avantages cliniques. Pour chaque stratégie de traitement (technologie et comparateurs), certains patients sont en rémission et le reste est réfractaire ou meurt. Les patients qui atteignent 5 années de rémission continue sont considérés comme guéris et ils ont une très faible probabilité de rechuter. Trois scénarios quant aux résultats cliniques sont examinés, soit un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 40 %, 20 % et 0 %. De plus, compte tenu de l'incertitude entourant l'aspect curatif du tisagenlecleucel, qui suggère que les cliniciens pourraient alors l'utiliser comme un pont vers la greffe, un scénario à cet égard a aussi été inclus.

Les deux modèles ont également reflété le fait qu'environ 18 % des patients n'ont pas reçu la thérapie avec le tisagenlecleucel, et ce, en raison d'un événement indésirable grave, d'un échec de fabrication ou de la mort. Pour l'ICER [2017], Whittington [2018] et Lin [2018], les événements indésirables graves retenus ont été ceux de grades 3 et 4.

5.1.2 Intrants du modèle

Afin d'associer une valeur d'utilité aux états de santé, les études retenues ont extrapolé des valeurs d'utilité à partir de données rapportées dans la littérature. Les scores d'utilité obtenus sont similaires dans les deux études (ICER et Lin), bien qu'ils proviennent de références différentes (ICER : [Kelly *et al.*, 2015]; Lin et ses collaborateurs : [Van Litsenburg *et al.*, 2013], [Furlong *et al.*, 2012] et [Delea *et al.*, 2017]). Les coûts directs des soins de santé suivants sont inclus dans l'analyse : chimiothérapie, administration des médicaments, événements indésirables graves, greffe de cellules souches et suivi médical. Le modèle reflète le schéma de paiement *pay for performance* où le payeur de soins est responsable du coût du tisagenlecleucel seulement si le patient obtient la rémission complète initiale à 1 mois. Pour les patients enrôlés qui n'ont pas reçu le tisagenlecleucel, les coûts de la thérapie et de la leucaphérèse sont remboursés par le fabricant. Le montant total de la thérapie se chiffre à 575K US\$ dans le rapport de l'ICER et à 535K US\$ dans l'étude de Lin [Lin *et al.*, 2018; ICER, 2017]. Le coût de l'alloCSH est semblable à celui du tisagenlecleucel dans ces études.

5.1.3 Résultats

Les résultats de l'ICER et de Whittington peuvent être comparés au premier cas de figure de Lin ([tableau 14](#)). Puisque les coûts sont comparables, la différence dans les ratios s'explique en grande partie par le fait que Lin et ses collaborateurs ont inclus à leur analyse l'incertitude quant au taux de survie sans récurrence.

Tableau 14 **Sommaire des estimations sur l'efficacité du tisagenlecleucel à partir de données extraites de la littérature**

ÉTUDE	QALY	Coût	ICER
Lin <i>et al.</i>, 2018			
40 % de taux de survie sans progression	8,74	599 000 \$	61 000 \$
20 % de taux de survie sans progression	5,50	573 000 \$	151 000 \$
0 % de taux de survie sans progression	2,96	548 000 \$	422 000 \$
Pont vers la transplantation	5,92	713 000 \$	184 000 \$
ICER, 2017			
	7,18	329 498 \$	45 871 \$

5.1.4 Quantification de l'incertitude

Pour tenir compte de la grande incertitude entourant la technologie, l'ICER, Whittington et Lin ont produit les scénarios d'analyse suivants [Lin *et al.*, 2018; Whittington *et al.*, 2018; ICER, 2017].

Mécanismes de prix

Selon les données cliniques, il apparaît que le tisagenlecleucel entraîne une réponse tumorale importante chez une majorité des patients dans les mois suivant le traitement (taux de rémission globale entre 69 % et 95 %). Cette réponse n'est toutefois pas maintenue chez tous les patients, comme l'illustre un taux de récurrence variant entre 28 % et 42 %. Il existe par conséquent une grande incertitude quant à l'effet curatif à long terme (taux de survie après 2 ans encore inconnu). Considérant ces faits, des stratégies de paiement *pay for performance* ont été analysées à la fois par l'ICER et Lin. Pour l'ICER [2017], trois stratégies ont été choisies : paiement au moment de l'infusion (ICER = 54 000 \$), paiement uniquement pour les patients qui ont répondu au traitement à

un mois (ICER = 46 000 \$) et, finalement, paiement uniquement pour les patients qui ont répondu au traitement à 1 an (ICER = 30 000 \$). Quant à Lin et ses collaborateurs [2018], ils estiment à 7 mois le moment qui permet à la thérapie d'atteindre un niveau d'efficacité acceptable : un seuil de 100 000 \$/QALY gagné lorsque le taux de survie sans récurrence à 5 ans atteint 40 % ou 20 %, ou s'il atteint un seuil de 150 000 \$/QALY gagné lorsque le tisagenlecleucel permet de faire le pont vers la greffe.

Lin et ses collaborateurs [2018] ont également analysé un second mécanisme de prix, soit l'effet d'une baisse du prix de la technologie. Ils sont arrivés à la conclusion qu'à 200 000 \$ la technologie serait efficace à un seuil de 100 000 \$/QALY tandis qu'à 350 000 \$ la technologie serait efficace à un seuil de 150 000 \$/QALY, et ce, même dans le scénario où tous les patients rechuteraient et que la technologie serait utilisée comme un pont vers la transplantation. Ils ont toutefois précisé que le prix pourrait être ajusté à la suite de la parution de données sur un suivi à plus long terme.

Avantages cliniques à long terme

Différentes approches ont été employées pour quantifier l'incertitude associée aux avantages à long terme de la technologie. En premier lieu, tel que mentionné plus haut, Lin et ses collaborateurs [2018] ont intégré l'approche probabiliste pour estimer les courbes du taux de survie.

En second lieu, selon l'ICER [2017], des hypothèses différentes quant à l'effet curatif à long terme de la technologie permettraient de quantifier cette incertitude. Il a été supposé que 80 % (plutôt que 100 %) de ceux qui sont en vie et qui répondent au traitement à 5 ans seront guéris, ce qui fait passer le ratio coût-utilité de 46 000 \$/QALY gagné à 53 000 \$/QALY gagné. De plus, ils ont introduit, à l'instar de Whittington et ses collaborateurs [2018], une limite inférieure pour la survie pour tenir compte du fait que le taux de survie pourrait être plus faible que prévu advenant, par exemple, une disparition des cellules CAR-T qui laisserait place au développement de cellules cancéreuses et à la rechute. Ce faisant, le ratio passe de 46 000 \$/QALY gagné à 78 000 \$/QALY gagné. Ces résultats peuvent être mis en relation avec les résultats de Lin et ses collaborateurs [2018] qui considèrent également des scénarios avec des taux de survie sans récurrence à 5 ans plus faibles de 20 % et de 0 %. Les ratios sont respectivement de 151 000 \$/QALY gagnée et de 422 000 \$/QALY gagné.

Horizon temporel

Extrapoler les avantages cliniques sur un horizon temporel à vie pour une technologie où le suivi des données sur l'efficacité (hypothèse d'un effet curatif) et sur l'innocuité est court (*early HTA*), peut être jugé hasardeux : des horizons temporels moins longs sont alors examinés. L'ICER [2017] a fait des scénarios à 1 an (930 000 \$/QALY gagnée), 5 ans (170 000 \$/QALY gagné) et 10 ans (97 000 \$/QALY gagné). Whittington et ses collaborateurs [2018] ont plutôt estimé que les avantages cliniques devraient perdurer 7 ans, 12 ans et 36 ans dans le temps pour atteindre un seuil de 150 000 \$/QALY gagné, de 100 000 \$/QALY gagné et de 50 000 \$/QALY gagné.

5.2 Coût de l'intervention (Québec)

Le prix d'un sac de cellules de tisagenlecleucel soumis par le fabricant est de ■■■. Pour les patients pesant 50 kg ou moins, ce produit est administré à raison d'une dose de $0,2 \text{ à } 0,5 \times 10^6$ lymphocytes T CAR-positifs viables par kilo. Pour les personnes avec un poids supérieur à 50 kg, le tisagenlecleucel est administré en une dose de $0,1 \text{ à } 2,5 \times 10^8$

lymphocytes T CAR-positifs viables sans égard au poids. Le coût de l'infusion demeure le même peu importe le poids corporel du patient (■ \$). Ce coût est supérieur à celui d'un cycle avec un schéma thérapeutique contenant de la clofarabine (12 995 \$ à 51 962 \$ selon la surface corporelle) ou combinant plusieurs chimiothérapies UK ALL R3 (environ 12 440 \$). À titre informatif, le blinatumomab a fait récemment l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Le coût d'un cycle d'induction varie de ■ \$ à ■ \$ selon la surface corporelle ou le poids corporel du patient. Pour chaque cycle de consolidation subséquent, il varie de ■ \$ à ■ \$. Notons que plus d'un cycle de traitement peut être administré avec chacun des comparateurs.

Pour les jeunes adultes, le coût du traitement avec le tisagenlecleucel est également plus élevé que celui des régimes de chimiothérapie intensive, celui-ci variant de 519 \$ à 4 541 \$. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m², et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité. À titre informatif, l'inotuzumab et le blinatumomab ont fait récemment l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour le traitement de la LLA chez les adultes. Il est important de mentionner que plus d'un cycle de traitement peut être administré avec les comparateurs.

L'usage du tisagenlecleucel requiert la mobilisation importante des ressources en santé. Le schéma de la [figure 9](#) présente la trajectoire de soins alors que le [tableau 15](#) détaille les principales étapes de la prise en charge des patients et leur coût.

Figure 9 Trajectoire de soins des patients atteints de LLA-B r/r traités avec le tisagenlecleucel

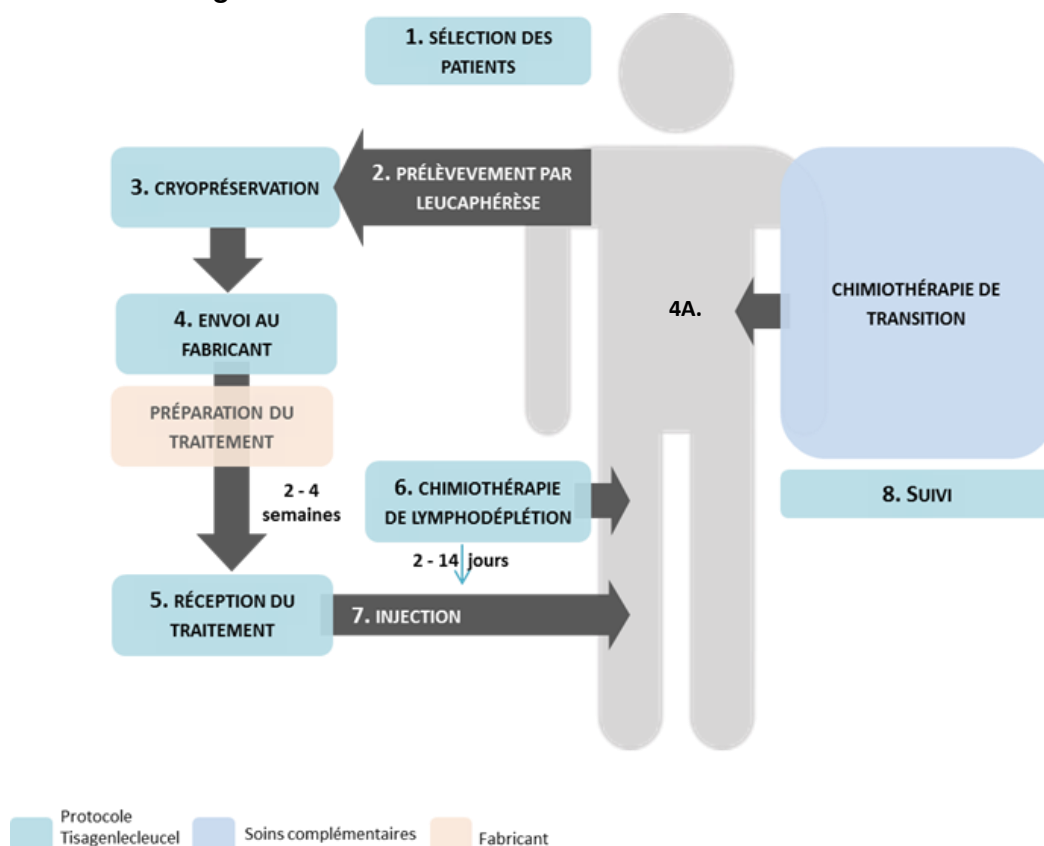


Tableau 15 Estimation des coûts liés au traitement des patients atteints de LLA-B r/r avec le tisagenlecleucel

ÉTAPES	Traitement	Proportion de patients	Type de prise en charge	Coûts
Préparation des cellules				
Prélèvement des lymphocytes	Aphérèse	100 %	Hospitalisation 1 jour	Procédure : 1 229 \$ Hospitalisation : 1 582 \$
Préparation des cellules, contrôle qualité, cryopréservation		100 %		Procédure : 243 \$
Conditionnement des patients				
Chimiothérapie de transition	Cycloph. + fludarabine ou thérapie de maintien*	80 %	Ambulatoire	Médicament : 76 \$ à 334 \$ Procédure : de 208 \$ à 1 040 \$
Chimiothérapie de lymphodéplétion	Fludarabine Cycloph.	94,7 %	Hospitalisation 6 jours	Médicament : 808 \$ En ambulatoire (34 \$) : 831,84 \$ Hospitalisation (66 %) : 9 492 \$
	Étoposide Cytarabine	1,3 %	Hospitalisation 6 jours	Médicament : 34 \$ En ambulatoire (34 %) : 623,88 \$ Hospitalisation (66 %) : 9 492 \$
Administration de la thérapie				
	Tisagenlecleucel	100 %	Hospitalisation 28 jours	Traitement : ■■■ Hospitalisation : 52 317 \$
Prise en charge des complications				
Syndrome de relargage des cytokines	Tocilizumab (maximum 2 doses)	47 %	Unité de soins intensifs : 10 jours	Médicament : 1 349 \$ Hospitalisation : 44 159 \$
Aplasie cellules B	IVIG (durée médiane de 11 mois)	73 %	Ambulatoire	Médicament et administration 2010 \$/mois
Suivi 0-2 ans				
Suivi médical	Visites médicales, tests et procédures	100 %	Ambulatoire	An 1 : ~ 340 \$/mois An 2 : ~ 95 \$/mois

*Comprend de la vincristine, de la dexaméthasone, du 6-mercaptopurine et du méthotrexate.

Abréviations et sigles : cycloph. : cyclophosphamide; Hospit. : hospitalisation; IVIG : immunoglobulines intraveineuses; SRC : syndrome de relargage de cytokines.

Selon les estimations de l'INESSS, le coût d'usage par patient du tisagenlecleucel, y compris celui des ressources en santé, serait d'environ ■■■. Un récapitulatif des principaux coûts par patient pour la première année est présenté au [tableau 16](#).

Tableau 16 Coût moyen associé à l'usage du tisagenlecleucel pour un patient (année 1)

PRINCIPALE ÉTAPE	Coûts (\$)
Prétraitement*	11 413
Tisagenlecleucel	■
Hospitalisation	52 317
Effets indésirables‡	48 800
Suivi médical§	4 115
Total	■

*Y compris le coût de la leucaphérèse, de la cryopréservation, de la chimiothérapie de transition et celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur de 1,23 (1/[1-0,19]) pour tenir compte du fait que les patients qui n'ont pas reçu le traitement (19 % dans l'étude B2202) subiront la phase de prétraitement.

‡Y compris 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.

§Y compris les visites médicales, différents tests de laboratoire et les procédures.

5.3 Efficience du tisagenlecleucel (Québec)

5.3.1 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 à des chimiothérapies de sauvetage, pour le traitement des enfants et jeunes adultes atteints de LLA-B r/r. Notons qu'une comparaison a également été effectuée en analyses de sensibilité avec chacune des options thérapeutiques suivantes : la clofarabine en monothérapie ainsi qu'un schéma à base de clofarabine et le blinatumomab. L'INESSS juge pertinente la comparaison avec les chimiothérapies de sauvetage et le schéma à base de clofarabine, car il s'agit de thérapies qui peuvent être administrées en troisième intention ou plus. En plus de ces options, les experts consultés sont d'avis que le blinatumomab serait pertinent chez la population pédiatrique et qu'il est déjà utilisé en pratique; c'est pourquoi l'INESSS a examiné cette comparaison. Finalement, la clofarabine en monothérapie n'est pas administrée et n'a donc pas été retenue.

Concernant la comparaison avec la chimiothérapie de sauvetage, les données retenues par le fabricant [Von Stackelberg *et al.*, 2011] sont difficilement comparables à celles des études sur le tisagenlecleucel étant donné que le début du recrutement s'est déroulé il y a plus de 20 ans et que la pratique clinique, en ce qui a trait à la greffe de cellules souches, a évolué depuis. De plus, les caractéristiques de base et les chimiothérapies employées sont mal détaillées. Ainsi, seules les comparaisons avec le schéma à base de clofarabine et avec le blinatumomab seront abordées. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans événement, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur horizon temporel de 70 ans, ce 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 l'innocuité des études B2202 (31 décembre 2017), B2205J (6 octobre 2017) et B2101J (30 janvier 2017) pour le

tisagenlecleucel, celles de l'étude de Hijiya [2011] pour le schéma à base de clofarabine et celles de Von Stackelberg [2016] pour le blinatumomab.

De plus :

- Les données de survie sans récurrence n'étaient pas disponibles pour le schéma à base de clofarabine et pour le blinatumomab; elles ont été dérivées à partir de celles de survie globale en appliquant le rapport des risques instantanés cumulatifs entre la survie sans récurrence et la survie globale mesurée chez une population traitée avec de la mitoxantrone [Parker *et al.*, 2010];
- Les courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression et de survie globale sont employées jusqu'à la fin du suivi disponible. Ensuite, les données portant sur l'efficacité des thérapies sont extrapolées à l'aide d'une distribution paramétrique ou d'un modèle de courbes (*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 5 ans de suivi, il a été supposé que les patients toujours en vie étaient guéris et que la probabilité de décès correspondait à celle de la population en général augmentée d'un facteur de mortalité accru [MacArthur *et al.*, 2007].
- inclut des valeurs d'utilité documentées par l'étude de Kelly [2015]. De plus, les décréments d'utilité associés à la prise du traitement et à la greffe de cellules souches hématopoïétiques proviennent de l'article de Sung [2003] alors que les valeurs associées à un séjour à l'unité de soins intensifs reposent sur une hypothèse;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont examinés les coûts du prétraitement, 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 lui 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 ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie (QALY) comparativement au schéma à base de clofarabine et à ■■■ \$/QALY gagné par rapport au blinatumomab. Cela repose sur un gain moyen non actualisé de survie globale de ■■■ années et ■■■ années, respectivement.

5.3.2 Modifications effectuées et limites reconnues par l'INESSS

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de l'analyse coût-utilité réalisée par le fabricant soit jugée correcte, les résultats de l'analyse pharmacoéconomique sont hautement incertains puisqu'aucune donnée comparative entre cette thérapie et ses comparateurs n'est disponible. Toutefois, le modèle économique du fabricant a été employé 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'INESSS a retenu l'analyse qui incorpore seulement les données de l'étude B2202, puisqu'à son avis il n'est pas adéquat de regrouper les données des études B2202 et B2205J avec celles de l'étude B2101J.

En effet, cette dernière, qui est réalisée dans un seul centre, a notamment pour objectif d'évaluer l'innocuité du tisagenlecleucel. De plus, la dose de tisagenlecleucel est fragmentée en plusieurs prises, ce qui ne correspond pas à ce qui sera fait en pratique, selon les experts.

- Survie globale (schéma à base de clofarabine) : selon les experts consultés, la probabilité de survie à 5 ans serait autour de 15 % à 20 %. Ainsi, la courbe d'extrapolation a été modifiée afin de refléter cet élément.
- Survie globale (blinatumomab) : selon ce qui est modélisé, la survie globale à long terme avec le blinatumomab serait moins bonne que celle observée avec le schéma à base de clofarabine. Les experts n'étaient pas en accord avec cette projection. Ainsi, il a été supposé que la survie globale avec le blinatumomab serait au moins équivalente à celle du schéma à base de clofarabine.
- Proportion de patients prétraités qui n'ont pas reçu le tisagenlecleucel : dans l'étude B2202, environ 19 % des patients enrôlés n'ont pu recevoir le tisagenlecleucel, pour différentes raisons. Il est donc possible que des coûts en soins de santé soient assumés sans que les patients reçoivent l'infusion de tisagenlecleucel. Ainsi, les coûts du prétraitement ont été majorés d'un facteur de 1,23 ($1/[1-0,19]$) pour tenir compte de cette possibilité.
- Chimiothérapies de transition : les coûts associés à ces chimiothérapies ne sont pas incorporés dans le modèle alors que ces traitements sont administrés à une grande majorité de patients dans l'étude B2202 (87 %). L'INESSS a estimé qu'une chimiothérapie composée d'étoposide et de cyclophosphamide ou une thérapie de maintien (vincristine/dexaméthasone/ 6-mercaptopurine/méthotrexate) serait administrée à 80 % des sujets, sur la base de l'avis d'experts.
- Administration du tisagenlecleucel : l'INESSS a supposé qu'il sera administré uniquement à l'hôpital pour l'instant; le fabricant a estimé qu'une faible proportion de patients le recevraient en ambulatoire.
- Perspective : l'INESSS a adopté la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux étant donné la grande incertitude concernant le gain de survie globale à long terme et les gains de productivité qui en découlent.
- Coûts en soins de santé : plusieurs de ces coûts sont modifiés afin de tenir compte de ceux observés dans les hôpitaux québécois, dont les coûts des médicaments, des immunoglobulines, d'une hospitalisation en pédiatrie et d'une admission aux soins intensifs. Cette modification est la seule qui réduit légèrement le ratio.

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

- Traitements chez le jeune adulte (18 à 25 ans) – Notons que l'efficacité du tisagenlecleucel comparativement aux options thérapeutiques administrées chez les jeunes adultes n'est pas évaluée faute de données cliniques chez la population visée.
- Structure du modèle – Selon l'INESSS, il aurait été pertinent qu'un arbre de décision soit modélisé pour le tisagenlecleucel afin de tenir compte du fait que des patients sélectionnés ne recevront pas d'infusion mais plutôt un autre traitement. Les pertes en QALY associées à l'attente d'un autre traitement et les coûts liés à la phase de prétraitement de la thérapie avec le tisagenlecleucel auraient pu être proprement

inclus avec une telle structure. De plus, les états de santé relatifs au statut de greffe et au statut postgreffe auraient pu être modélisés afin d'examiner l'effet de cette intervention sur la survie des patients.

- Courbes de survie sans récurrence (comparateurs) – Comme mentionné précédemment, les courbes de survie sans récurrence des comparateurs ont été dérivées à l'aide de celles de survie globale et du rapport des risques instantanés cumulatifs entre la survie sans récurrence et la survie globale mesurée chez une population traitée avec de la mitoxantrone [Parker *et al.*, 2010]. Toutefois, compte tenu des différences dans les mécanismes d'action entre ce médicament et les comparateurs, il est difficile d'affirmer que la valeur de ce rapport sera appropriée pour ces options. Par conséquent, il demeure une incertitude à propos de l'estimation des courbes de survie sans récurrence des comparateurs. Des analyses de sensibilité à cet égard révèlent toutefois que le ratio est peu sensible à ce paramètre.
- Valeur d'utilité (survie sans événement et progression) – Dans l'étude B2202, les données mesurées à l'aide du questionnaire EQ-5D portaient sur un faible nombre de patients. Ainsi, les valeurs d'utilité obtenues dans l'étude de Kelly, qui sont citées dans d'autres références [Whittington *et al.*, 2018; ICER, 2017] ont été retenues. Bien qu'elles aient été générées à partir d'une grande cohorte d'enfants atteints de LLA [Clarke *et al.*, 2003], la mise en correspondance (*mapping*) amène son lot d'incertitude.
- Décrément d'utilité (traitement) – Le décrément d'utilité associé aux traitements provient d'une étude dont les auteurs ont consulté douze greffeurs canadiens de centres tertiaires [Sung *et al.*, 2003]. La désutilité associée au traitement y était mesurée pour une chimiothérapie. Il n'existe aucune donnée sur le tisagenlecleucel à cet égard.
- Recours à la greffe – Il est actuellement difficile de prévoir s'il y aura moins de greffes de cellules souches hématopoïétiques après l'usage du tisagenlecleucel. Des analyses de sensibilité augmentant la proportion de patients qui ont reçu une greffe après avoir été traités avec le tisagenlecleucel ont été effectuées.
- Durée de traitement avec les immunoglobulines – La durée médiane considérée dans le modèle (11,4 mois) est empreinte d'incertitude compte tenu de l'immaturité des données portant sur le temps de recouvrement des cellules B [Mueller *et al.*, 2018b]. Selon des experts consultés, des patients prennent toujours des immunoglobulines après deux ans. Des analyses de sensibilité où les immunoglobulines sont administrées tant que le patient est dans l'état de survie sans récurrence sont effectuées afin de quantifier l'impact sur les ratios.
- Coûts indirects – Il aurait été intéressant que les frais de déplacement, d'hébergement et les coûts associés à l'absentéisme au travail des proches aidants soient modélisés. Toutefois, ces coûts seront sensiblement semblables à ceux des comparateurs, puisque l'administration de ces traitements requiert généralement une hospitalisation d'une durée comparable à celle associée au tisagenlecleucel. Ces éléments seront abordés dans une autre section du document.

5.3.3 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 à long terme avec le

coût d'usage de celle-ci, qui inclut celui des ressources de santé. De ce fait, les principales sources d'incertitude entourant l'évaluation économique du tisagenlecleucel ont été abordées, notamment, par le biais de l'analyse de scénarios, de 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 et sur la survie sans événement comparativement au blinatumomab et au schéma à base de clofarabine. Afin de tenir compte de cette incertitude, l'INESSS a examiné trois scénarios dans lesquels différents gains en survie globale et en survie sans événement sont modélisés en plus d'incorporer les modifications discutées auparavant. Pour tenir compte de l'incertitude relative à la durée de l'aplasie des cellules B et, par le fait même, à la durée du traitement avec les immunoglobulines, un scénario considérant la durée médiane du temps jusqu'au recouvrement des cellules B, durée observée dans l'étude de Mueller [2018b] (11,4 mois), et un autre considérant un usage des immunoglobulines jusqu'au décès ou à la récurrence sont élaborés. De plus, l'INESSS a produit des analyses probabilistes qui examinent notamment la variabilité autour des valeurs d'utilité (survie sans progression et progression), la durée de l'hospitalisation pour l'administration de la thérapie et le recours à la greffe allogénique après l'administration du traitement. En ce qui a trait à l'utilité, une distribution bêta a été estimée par l'intermédiaire des paramètres issus de la littérature [Chen *et al.*, 2017; Kelly *et al.*, 2015]. Ce choix a permis 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 d'avis d'experts.

Le choix du taux d'actualisation a, quant à lui, un effet important sur le ratio coût-utilité différentiel. 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 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 minimales et maximales de 1,5 % et 6 %.

Considérant les modifications explicitées plus haut (section 5.2.3), un horizon temporel de 70 ans ainsi que la perspective du 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 événement 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 9 ans et un taux de survie sans événement à 5 ans de 30 % (voir annexe D) sont générés. Le ratio coût-utilité différentiel résultant est de 53 552 \$/QALY gagné comparativement au schéma à base de clofarabine et de 62 074 \$/QALY gagné comparativement au blinatumomab. Notons que, si les utilisateurs d'immunoglobulines les prenaient jusqu'au décès ou à la récurrence, les ratios augmenteraient à 84 047 \$/QALY gagné et à 92 606 \$/QALY gagné, respectivement. En tenant compte des effets combinés des sources d'incertitude et si les avantages

cliniques observés devaient se maintenir à long terme, la probabilité que ces ratios soient d'au plus 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de 19 % et 6 %. À titre informatif, ces mêmes ratios atteignent 100 % pour un ratio inférieur à 200 000 \$/QALY gagné. Dans le [tableau 17](#), la variation de l'horizon temporel permet de constater qu'il faudrait que la promesse de valeur se maintienne plus de 10 ans pour que le ratio d'efficacité soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.

Tableau 17 Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tisagenlecleucel comparativement au schéma à base de clofarabine et au blinatumomab selon l'horizon temporel (INESSS) – scénario 1

HORIZON TEMPOREL	RCUI du tisagenlecleucel (\$/QALY gagné)	
	Schéma à base de clofarabine	Blinatumomab
2 ans (suivi de B2202)	377 644	438 547
5 ans	211 615	243 913
10 ans	144 008	166 002
30 ans	70 406	81 589
70 ans	53 552	62 074

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 sur la survie sans événement et la survie globale des patients traités de l'étude B2202 afin de tenir compte de l'incertitude de ces courbes et de demeurer plus conservateur. Ainsi, un gain de survie globale non actualisé de 4,7 ans et un taux de survie sans événement à 5 ans de 20 % (annexe C-2) sont générés. Le ratio coût-utilité différentiel résultant est de 92 805 \$/QALY gagné comparativement au schéma à base de clofarabine et de 108 241 \$/QALY gagné comparativement au blinatumomab sur un horizon temporel de 70 ans. Notons que, si les utilisateurs d'immunoglobulines les prenaient jusqu'au décès ou jusqu'à la récurrence, les ratios augmenteraient à 132 743 \$/QALY gagné et à 148 264 \$/QALY gagné, respectivement. Même s'il s'agit d'un scénario plus conservateur que le précédent, les avantages cliniques à long terme du tisagenlecleucel demeurent incertains. Les résultats sont présentés au [tableau 18](#); ils montrent que les ratios varient grandement en fonction de l'horizon temporel choisi étant donné l'importance des avantages cliniques générés à long terme.

Tableau 18 Ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tisagenlecleucel comparativement au schéma à base de clofarabine et au blinatumomab selon l'horizon temporel (INESSS) – scénario 2

HORIZON TEMPOREL	RCUI du tisagenlecleucel (\$/QALY gagné)	
	Schéma à base de clofarabine	Blinatumomab
2 ans (suivi de B2202)	473 566	550 447
5 ans	281 049	324 798
10 ans	210 919	244 136
30 ans	117 178	136 556
70 ans	92 805	108 241

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

Scénario 3 – Ce scénario examine les avantages cliniques observés dans l'étude B2202 jusqu'au moment où le nombre de sujets dans les courbes de Kaplan-Meier est jugé faible par l'INESSS, soit autour de 14 mois et de 20 mois pour la survie sans événement et pour la survie globale, respectivement. Ensuite, l'efficacité du tisagenlecleucel est supposée semblable à celle de ses comparateurs. Ainsi, un gain de survie globale non actualisé de 0,83 année et un taux de survie sans événement à 5 ans équivalent à celui projeté avec les comparateurs considérés par l'INESSS (10 %; annexe C-2) sont générés. Le ratio coût-utilité différentiel résultant est de 449 464 \$/QALY gagné comparativement au schéma à base de clofarabine et de 519 063 \$/QALY gagné comparativement au blinatumomab. Notons que, si les utilisateurs d'immunoglobulines les prenaient jusqu'au décès ou à la récurrence, les ratios augmenteraient à 531 621 \$/QALY gagné et à 601 993 \$/QALY gagné, respectivement. L'horizon temporel n'a pas d'effet sur les résultats étant donné que seuls les avantages jusqu'à deux ans sont examinés dans ce scénario.

Le différentiel des coûts, d'année de vie et d'année de vie pondérée par la qualité selon les différents scénarios présentés, qui comparent le tisagenlecleucel au schéma à base de clofarabine et au blinatumomab, est présenté dans le [tableau 19](#) et le [tableau 20](#), respectivement.

Tableau 19 Résultats différentiels (tisagenlecleucel vs schéma à base de clofarabine) pour chacun des scénarios, horizon temporel de 70 ans (INESSS)

RÉSULTAT DIFFÉRENTIEL ACTUALISÉ	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
ΔCoût (\$)			
ΔPrétraitement*	11 413	11 413	11 413
ΔTraitement†	■	■	■
ΔEffets indésirables‡	20 292	20 292	20 292
ΔSuivi médical	- 13 122	- 26 217	14 564
ΔGrefte [¶]	- 69 922	- 69 903	- 69 903
ΔSoins de fin de vie	- 3 100	- 1 623	- 222
Total	■	■	■
ΔAVANTAGE CLINIQUE			
ΔAnnées de vie	6,65	3,54	0,82
ΔQALY	5,96	3,32	0,78

*Y inclus le coût de la leucaphérèse, de la cryopréservation, de la chimiothérapie de transition et celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur de 1,23 (1/ [1-0,19]) pour tenir compte du fait que les patients non traités avec le tisagenlecleucel (19 % dans l'étude B2202) subiront la phase de prétraitement.

† Compare notamment le coût de traitement et d'hospitalisation pour l'administration du tisagenlecleucel à celui des comparateurs.

‡ Compare les coûts associés aux effets indésirables de grade 3 ou 4, dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B.

¶ Compare le coût de l'intervention, de l'hospitalisation et les coûts du suivi postgreffe jusqu'à 2 ans.

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

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

Tableau 20 Résultats différentiels (tisagenlecleucel vs blinatumomab) pour chacun des scénarios, horizon temporel de 70 ans (INESSS)

RÉSULTAT DIFFÉRENTIEL ACTUALISÉ	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
ΔCoûts (\$)			
ΔPrétraitement*	11 413	11 413	11 413
ΔTraitement†	■	■	■
ΔEffets indésirables‡	38 732	38 732	38 732
ΔSuivi médical	- 13 462	- 26 557	14 223
ΔGreffe¶	- 46 719	- 46 700	- 46 700
ΔSoins de fin de vie	- 3 100	- 1 623	- 222
Total	■	■	■
ΔAVANTAGES CLINIQUES			
ΔAnnées de vie	6,65	3,54	0,82
ΔQALY	5,96	3,31	0,78

* Y inclus le coût de la leucaphérèse, de la cryopréservation, de la chimiothérapie de transition et celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur de 1,23 (1/ [1-0,19]) pour tenir compte du fait que les patients non traités avec le tisagenlecleucel (19 % dans l'étude B2202) subiront la phase de prétraitement.

† Compare notamment le coût de traitement et d'hospitalisation pour l'administration du tisagenlecleucel à celui des comparateurs.

‡ Compare les coûts associés aux effets indésirables de grade 3 ou 4, dont le syndrome de relargage des cytokines et l'aplasie des cellules B.

¶ Compare le coût de l'intervention, de l'hospitalisation et les coûts du suivi postgreffe jusqu'à 2 ans.

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

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

Sur la base de ces analyses exploratoires, une infusion de tisagenlecleucel pourrait être une option thérapeutique efficiente comparativement au schéma à base de clofarabine et au blinatumomab si les avantages cliniques observés étaient maintenus à long terme et si la durée du traitement avec les immunoglobulines correspondait à la médiane du temps jusqu'au recouvrement des cellules B (11,4 mois) de l'étude de Mueller [2018b]. Toutefois, d'autres scénarios plus conservateurs ont été explorés et tendent à démontrer que cette option ne serait pas efficiente si les patients récidivent de façon plus importante ou si la durée du traitement avec les immunoglobulines correspond à la survie sans événement.

6 IMPACTS SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ ET LA SOCIÉTÉ

6.1 Population cible

Les bases de données médico-administratives (annexe D) ont été interrogées afin de définir la population cible. Le [tableau 21](#) présente par tranches d'âge le nombre de nouveaux cas de LLA au Québec, dont environ 85 % sont de type B. Pour la population de 3 `à 25 ans, on estime à environ 45 le nombre annuel de nouveaux cas de LLA-B.

Tableau 21 Estimation de l'incidence de la LLA-B au Québec

TRANCHE D'ÂGE	2012	2013	2014	2015	2016
2 ans et moins	15	16	11	7	9
3 – 17 ans	44	54	43	46	42
18 – 25 ans	11	9	6	8	8
26 ans et plus	78	58	53	66	57
Total	148	137	113	127	116

Source : voir l'annexe D.

On estime que 2,5 % des patients ont une LLA réfractaire et qu'environ 15 % ont une LLA récidivante au traitement de première intention. Le taux de patients qui subiront un échec au traitement de deuxième intention (chimioréfractaire ou récidivant) s'élève à près de 60 %, et il s'accroît à chaque intention subséquente (voir la [section 2.2](#)). Le nombre de patients susceptibles de bénéficier de la thérapie avec le tisagenlecleucel s'élèverait à environ sept par année.

6.2 Analyse d'impact budgétaire

6.2.1 Impact financier pour le système de santé

Une analyse de l'impact budgétaire du remboursement du tisagenlecleucel pour le traitement de la LLA-B 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 de la littérature ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Notons que cette analyse examine non seulement le coût des traitements, mais aussi celui associé aux différentes ressources en santé et à la perte de productivité. Pour les fins de la présente analyse, l'INESSS a mesuré l'impact du 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 aidants, évalué par l'INESSS, est discuté à la [section 6.3](#). Les principales hypothèses retenues par l'INESSS sont présentées dans le [tableau 22](#).

Tableau 22 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRE	INESSS
Population admissible au traitement	
Nombre annuel de patients atteints de LLA-B r/r (3 ans)	7, 7 et 7
Marché et traitements comparateurs	
Parts de marché du tisagenlecleucel (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %
Principales provenances des parts de marché	Chimiothérapie, schéma à base de clofarabine, blinatumomab et traitement expérimental
Coûts en ressources de santé	
Prétraitement*	11 413 \$
Traitement (tisagenlecleucel)	■
Hospitalisation (coût par jour)	1 582 \$
Unité de soins intensifs (coût par jour)	4 506 \$
AlloCSH [†]	406 051 \$
Syndrome de relargage des cytokines [‡]	45 508 \$
Aplasie des cellules B (coût par mois) [§]	2 010 \$/mois
Autres coûts considérés	EI [¶] , suivi

* Y inclus le coût de la leucaphérèse, de la cryopréservation, de la chimiothérapie de transition et celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur de 1,23 (1/ [1-0,19]) pour tenir compte du fait que les patients non traités avec le tisagenlecleucel (19 % dans l'étude B2202) subiront la phase de prétraitement sur la base des données de l'étude B2202.

[†] Y inclus le coût de l'intervention, de l'hospitalisation et les coûts du suivi postgreffe jusqu'à 2 ans.

[‡] Y inclus les coûts en soins intensifs et l'administration du tocilizumab.

[§] Y inclus le coût des immunoglobulines et de leur administration.

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

Sigles : AlloCSH : greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques; EI : événements indésirables; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë; s.o. : sans objet.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients aurait un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ sur le budget du système public de soins de santé et de services sociaux. Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cependant plusieurs hypothèses ont été modifiées, et celles qui ont le plus d'impact sur les résultats sont discutées.

- **Nombre total de patients à traiter** – Le fabricant a estimé qu'il y aurait plus de patients traités à l'année 1 qu'aux années subséquentes. Toutefois, les patients à ce stade de la maladie ont une survie globale médiane très courte et il est peu probable qu'il y ait beaucoup de personnes en attente. D'ailleurs, des patients ont déjà été traités avec le tisagenlecleucel dans le cadre des études cliniques. Ainsi, l'INESSS s'est basé sur une approche considérant les cas incidents et l'avis d'experts pour déterminer le nombre de patients annuellement. Cela augmente légèrement les coûts.
- **Principale provenance des parts de marché** – Sur la base d'avis d'experts, le schéma à base de clofarabine a été ajouté comme traitement pouvant potentiellement être appliqué chez les enfants. De plus, il est supposé que l'option la plus souvent administrée actuellement est le blinatumomab et que peu de patients reçoivent un traitement expérimental contrairement à ce qui est présumé par le fabricant. Cela a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

- **Prétraitement** – Dans l'étude B2202, 19 % 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 l'infusion de tisagenlecleucel. Ainsi, les coûts du prétraitement ont été majorés d'un facteur de 1,23 ($1/(1-0,19)$) pour tenir compte de cette possibilité, 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 B2202 (87 %), ne sont pas incorporés dans l'analyse. L'INESSS a estimé qu'une chimiothérapie composée d'étoposide et de cyclophosphamide ou qu'une thérapie de maintien (vincristine/dexaméthasone/ 6-mercaptopurine/méthotrexate) serait administrée à 80 % des sujets, sur la base d'avis d'experts. Cela a un léger impact à la hausse sur les coûts.
- **Coûts en ressources de santé** – Parmi les changements réalisés, 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 hématopoïétiques [MSSS, 2017]. Les coûts journaliers d'hospitalisation en pédiatrie et en soins intensifs ont été augmentés, sur la base des données fournies par l'hôpital Sainte-Justine.

D'importantes limites ont toutefois été reconnues à l'analyse. Elles sont discutées ci-dessous.

- **Recours à la greffe** – Il est actuellement difficile de prévoir s'il y aura moins de greffes de cellules souches hématopoïétiques avec l'usage du tisagenlecleucel. Une analyse de sensibilité augmentant jusqu'à 40 % la proportion de patients qui ont reçu une greffe après avoir été traités avec le tisagenlecleucel a été effectuée.
- **Aplasie des cellules B** – La durée médiane du traitement avec les immunoglobulines (11,4 mois) est empreinte d'incertitude compte tenu de l'imaturité des données sur le temps de recouvrement des cellules B [Mueller *et al.*, 2018b]. Une analyse de sensibilité, où les immunoglobulines sont administrées tant que le patient est dans l'état de survie sans événement (horizon temporel de 3 ans), est effectuée afin de quantifier l'impact sur les coûts.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, les coûts additionnels totaux pour le système public de soins de santé et de services sociaux seraient de ■■■ pour les trois premières années suivant l'inscription du tisagenlecleucel. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 16 patients seraient traités au cours de ces années (voir [tableau 23](#)). Notons que des patients venant d'autres provinces pourraient recevoir le tisagenlecleucel au Québec. Il est possible que le nombre de patients à traiter soit alors doublé. Selon les estimations de l'INESSS, le coût d'usage brut par patient du tisagenlecleucel pour la première année, y compris les ressources en santé, serait d'environ ■■■ si on exclut le coût associé aux greffes subséquentes.

Tableau 23 Impact budgétaire du tisagenlecleucel selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux

	An 1	An 2	An 3	Total
Impact brut				
Tisagenlecleucel				
Nombre de patients	5	5	6	16
Impact net				
Traitement				
Prétraitement*	57 067 \$	57 067 \$	68 480 \$	182 614 \$
Administration du traitement†	- 45 582 \$	- 60 501 \$	- 69 258 \$	- 175 341 \$
Effet indésirable‡	183 200 \$	183 200 \$	221 932 \$	588 332 \$
Suivi médical§	10 113 \$	10 113 \$	11 443 \$	31 669 \$
Greffe¶	- 153 523 \$	- 153 523 \$	- 200 242 \$	- 507 288 \$
Total				
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^{**}			

*Y inclus le coût de la leucaphérèse, de la cryopréservation, celui de la chimiothérapie de transition et celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Ces coûts ont été majorés d'un facteur de 1,23 (1/1/[1-0,19]) pour tenir compte du fait que les patients non traités avec le tisagenlecleucel (19 % dans l'étude B2202) subiront la phase de prétraitement sur la base des données de l'étude B2202.

†Hospitalisation associée à l'administration du traitement (tisagenlecleucel) et de ses comparateurs ainsi que les coûts d'administration en ambulatoire pour le blinatumomab chez les jeunes adultes.

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

§Y inclus les visites médicales, différents tests de laboratoire et des procédures.

¶Y inclus le coût de l'intervention, de l'hospitalisation et les coûts du suivi postgreffe jusqu'à 2 ans.

^{||}Tient compte d'un nombre plus faible de patients à traiter (3) annuellement.

^{**}Tient compte de parts de marché plus importantes (69 %, 78 % et 88 %) et d'un nombre additionnel de patients à traiter à l'année 1.

Une analyse de sensibilité probabiliste a également été effectuée (annexe C-2). Aux paramètres analysés pour les coûts dans la [section 5.3.3](#) s'ajoutent des parts de marché à la baisse et à la hausse ainsi qu'une variabilité de population à traiter issue de l'estimation de l'incidence provenant de la base de données médico-administratives. Sur la base de ces hypothèses, les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que l'impact budgétaire net sur trois ans varie entre 5,5 M\$ et 8,6 M\$.

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 ne devrait pas être beaucoup plus important si on le compare à celui associé aux traitements disponibles.

Selon les consultations effectuées, les patients qui recevront le tisagenlecleucel doivent se déplacer pour la leucaphérèse, pour recevoir une chimiothérapie de transition en ambulatoire ainsi que des chimiothérapies de lymphodéplétion dont l'administration requiert une hospitalisation d'environ 5 à 7 jours chez une majorité de patients. La thérapie nécessite une hospitalisation d'environ un mois. Notons que, chez les jeunes adultes, le blinatumomab peut être administré en ambulatoire à partir de la deuxième semaine de traitement pour le premier cycle et après 48 heures pour les cycles subséquents.

Soulignons que les traitements comparateurs sont dispensés dans différents hôpitaux de

la province, alors que le tisagenlecleucel ne pourrait être administré que dans deux centres situés à Montréal.

Pendant l'hospitalisation, au moins un parent doit accompagner son enfant à l'hôpital. Au [REDACTED], le parent accompagnateur a un lit à sa disposition, mais il devra payer des coûts, notamment pour ses repas, en plus de s'absenter de son travail. En pédiatrie, le Manoir Ronald McDonald, qui est situé près de chaque hôpital spécialisé en oncologie pédiatrique, offre une chambre pour les familles au coût de 10 \$ par nuit. Notons que l'établissement où le patient est admis rembourse à l'utilisateur et à l'accompagnateur les frais de transport, de repas et d'hébergement lorsqu'au moins 200 km 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'un montant de 20 \$ en compensation journalière pour ses frais de repas. Après le congé de l'hôpital, des visites médicales et différents tests sont requis afin d'évaluer l'état de santé du patient, ce qui nécessite des déplacements supplémentaires. 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 être effectué 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 prenantes²² 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 services pancanadienne était appliquée.

6.4.1 Ressources humaines

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

Sur le plan clinique, selon l'avis des cliniciens et gestionnaires consultés, l'intégration des nouvelles procédures relatives à l'administration du tisagenlecleucel nécessite l'intervention d'un gestionnaire qui se consacrera au soutien à la pratique clinique et au développement du programme de soins afin d'assurer la sécurité et l'efficacité de ces soins. La formation des professionnels de la santé et des médecins est essentielle, entre autres, pour reconnaître les patients admissibles et les orienter vers la thérapie et pour gérer les événements indésirables graves comme le syndrome de relargage des

²². 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.

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 à même d'administrer rapidement un traitement en cas de complications majeures.

Sur le plan logistique, l'offre de la thérapie avec le tisagenlecleucel requiert 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 la présence d'un coordonnateur clinique dont le rôle serait similaire à celui d'une infirmière coordonnatrice des greffes, avec en plus le mandat d'assurer la liaison à 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 of 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 osseuse. L'investissement supplémentaire consenti en équipements (machines d'aphérèse, congélateurs, bacs de cryopréservation) dépend du volume d'activité anticipé avec la thérapie avec le tisagenlecleucel. Le financement et la gestion des locaux nécessaires aux équipements constituent un enjeu.

6.4.3 Modalités de prise en charge du patient 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 influencer 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 trois semaines. Une planification minutieuse des soins est requise afin d'optimiser l'utilisation des ressources humaines et matérielles 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 la chimiothérapie de transition, qui permet 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 (lymphodéplétion) préalable à l'infusion du tisagenlecleucel. 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) peut atteindre 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 complication, 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 [Hoffmann-La Roche, 2017]. 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-T²³.

6.6 Enjeux sociaux et éthiques

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

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.*, 2017]. Cette situation, bien que d'une durée temporaire, soulève 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 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 autorisés à dispenser le tisagenlecleucel étant délivrée par le fabricant, des enjeux propres à la définition des critères de certification peuvent se poser, notamment en ce qui a trait à l'impartialité par rapport au choix des centres.

²³. 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>

6.6.2 Innocuité à court et à long terme

Le traitement par 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 retombées 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 des 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, financier et organisationnel, 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 pouvant administrer le tisagenlecleucel peut compliquer l'accès au traitement pour certains patients qui ne demeurent pas à proximité. Il faut, entre autres, prévoir que certains patients et leurs proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins quatre semaines après l'infusion des cellules CAR-T. En deuxième 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 vivant 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 peuvent 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 la dégradation de l'état de santé du patient pourrait être observée pendant cette période, voire le décès, empêchant ainsi l'administration du 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 se rapportant au principe de justice distributive émerge donc.

6.7 Perspective des citoyens

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 éventuellement avoir pour effet de réduire ces coûts, que le nombre de patients touchés demeure faible et que les autres options de traitement (comme la greffe) coûtent aussi très cher.

Considérant que les coûts associés aux déplacements représentent un aspect négatif de l'intervention pour les patients et leurs proches, les citoyens 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 l'arbitrage difficile quant aux dépenses majeures à faire dans le système de santé, surtout lorsqu'elles sont appuyées sur des données limitées, si elles concernent des patients pédiatriques et si 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 de l'inquiétude chez les citoyens. Certains se sont également interrogés sur la capacité du système de santé à bien repérer les patients qui pourraient 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 relativement à l'engorgement potentiel des centres au Québec. Dans ce même contexte, certains se sont montrés sensibles au fait d'assurer aux patients québécois l'accès au traitement ainsi qu'à l'enjeu de priorisation des patients admissibles à ce traitement. 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 LLA-B r/r qui ont préalablement reçu plusieurs traitements systémiques permet d'obtenir des taux de réponse tumorale importants, d'environ 80 % lorsque l'on considère les patients de l'étude B2202 (ELIANA) qui ont reçu le traitement; 61 % de ces patients ont obtenu une réponse tumorale complète. Le taux de réponse globale de 66 % lorsqu'on inclut tous les patients enrôlés (B2202) est largement supérieur à celui des thérapies actuellement disponibles, que ce soit le blinatumomab ou un schéma à base de clofarabine. La durée de la réponse apparaît très prometteuse malgré le court suivi, avec une probabilité de maintenir la rémission pendant 12 mois estimée à environ 60 %. Ces résultats cliniques préliminaires témoignent de l'efficacité à court terme de cette thérapie chez une population de patients qui se trouvait en situation d'impasse thérapeutique. Cependant, les risques de complications liées au traitement sont importants et font appel à un haut niveau d'expertise. Les risques peuvent toutefois être pris en charge adéquatement. *A priori*, le rapport entre les risques et les avantages du tisagenlecleucel pour le traitement de la LLA-B r/r apparaît donc favorable. Les données cliniques disponibles sont encore immatures, empreintes d'incertitude et devront être validées avec un suivi à plus long terme et/ou dans le cadre d'essais cliniques randomisés.

Sur le plan clinique, ces incertitudes portent notamment sur la durée 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 connaîtront une récurrence reste indéterminée. Par ailleurs, une question demeure quant à la proportion de patients qui ont reçu le tisagenlecleucel et qui auront ensuite recours à des traitements additionnels comme la greffe de cellules souches ou d'autres thérapies antinéoplasiques (autres CAR-T, nouvelle infusion de tisagenlecleucel, etc.). Il existe également une incertitude relative à l'efficacité du tisagenlecleucel chez les patients qui ont préalablement reçu un traitement anti-CD19 (p. ex. le blinatumomab). Le manque de preuve clinique, jumelé aux risques associés à une récurrence à la suite d'un traitement anti-CD19 (développement d'une LLA-B résistante), ne permet pas de statuer quant à la valeur thérapeutique du tisagenlecleucel pour cette population. Ces patients ont d'ailleurs été exclus des études B2205J et B2202.

Outre les incertitudes liées à l'efficacité à moyen et long terme, il faut également considérer celles touchant l'innocuité. Contrairement à un médicament dont l'administration peut être interrompue ou à un dispositif médical qui peut être désactivé ou explanté, le lien entre la persistance du CAR-T, la réponse au traitement et la survenue d'effets indésirables à long terme n'est pas établi.

Sur le plan logistique, l'incertitude porte sur les délais et le taux de succès du processus de production des cellules CAR-T. Un nombre significatif (19 %) de patients enrôlés dans l'étude B2202 n'ont pu recevoir le traitement, ce qui a entraîné des décès dans certains cas. Le taux d'efficacité du tisagenlecleucel rapporté pour l'ensemble des patients enrôlés dans l'étude B2202 (meilleure réponse globale obtenue chez 66 % des patients) pourrait être amélioré si les délais de fabrication étaient significativement réduits (p. ex. de 3 à

4 semaines). Le délai médian d'administration du traitement rapporté dans l'étude B2202 était de plus de 6 semaines.

7.2 Efficience du tisagenlecleucel

L'évaluation de l'efficience des thérapies CAR-T présente 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 nature curative potentielle et à l'innocuité à long terme. Le changement rapide des caractéristiques mêmes de la technologie dans le temps (cycle de vie de 5 ans) représente également un défi important auquel les systèmes de santé doivent 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'évaluation de l'efficience du tisagenlecleucel par l'analyse de scénarios et une analyse de sensibilité probabiliste. Si une part importante des avantages cliniques observés se maintiennent à long terme (scénario associé à un taux de survie sans événement à 5 ans de 30 % et à un gain de survie globale non actualisé de 9 ans sur un horizon temporel de 70 ans), le ratio coût-utilité différentiel s'élèverait à environ 54 000 \$/QALY gagné comparativement au schéma à base de clofarabine et à un peu plus de 60 000 \$/QALY gagné comparativement au blinatumomab. Il existe toutefois une incertitude entourant le fait que, si les cellules CAR-T persistent, l'aplasie des cellules B pourrait être maintenue, entraînant ainsi un traitement aux immunoglobulines (environ 20 000 \$/année) jusqu'au décès. En tenant compte de cette incertitude, le ratio coût-utilité différentiel s'élèverait à près de 85 000 \$/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 6 % et de 18 % (selon le comparateur choisi) que les ratios soient inférieurs à 100 000 \$/QALY si la promesse de valeur à long terme est avérée. Ces mêmes probabilités atteignent 100 % pour des ratios inférieurs à 200 000 \$/QALY. Si toutefois la promesse de valeur n'est pas avérée (gain de survie globale non actualisé de 0,83 année et un taux de survie sans événement à 5 ans de 10 %), le ratio coût-utilité différentiel déterministe serait huit fois plus élevé par rapport aux deux comparateurs choisis (blinatumomab et schéma à base de clofarabine).

Il s'agit d'une thérapie coûteuse qui cible une population estimée à au plus 5 à 6 personnes annuellement. Elle engendrerait des coûts pour le système public de soins de santé et de services sociaux de l'ordre de ■■■ 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 5,5 M\$ et 8,6 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 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, une

extension des indications et l'afflux de patients venant d'autres provinces si une offre de service pancanadienne était proposée. L'afflux plus important de patients pourrait compromettre la capacité du système à offrir le traitement. L'engorgement potentiel des centres certifiés a d'ailleurs été une préoccupation de diverses parties prenantes consultées. Advenant la mise en œuvre d'une offre de service, l'impact sur les ressources, notamment sur les soins intensifs, devra être analysé méticuleusement. Par ailleurs, dans l'éventualité d'une liste d'attente de patients qui surpasserait les capacités du système, il serait nécessaire de définir un processus légitime et équitable de priorisation des patients.

Étant donné le contexte ultraspécialisé au sein duquel la thérapie doit être dispensée, la concentration de l'offre de soins en milieu montréalais est présentement une réalité. Cette situation implique que les patients et leurs proches doivent 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 dépenses seront ainsi engagées, que ce soit pour le déplacement, l'hébergement ou l'alimentation, en plus du temps consacré qui peut s'accompagner d'une perte de revenus. Des compensations financières sont prévues à cet égard et elles sont standardisées à l'échelle du système de santé. De l'avis de certaines parties prenantes consultées, cette situation pourrait malgré tout mener à une iniquité quant à l'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 de leurs proches. La transmission de l'ensemble des éléments, y inclus 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 ou de ses proches, et au respect de leur autonomie. Le fait qu'une compagnie privée étrangère détienne les cellules des patients traités représente 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.

8 RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION

Les membres du comité délibératif ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique du tisagenlecleucel (Kymriah^{MC}) pour le traitement des enfants et des jeunes adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B récidivante ou réfractaire (LLA-B r/r). Conséquemment, les membres du comité délibératif sont d'avis que cette thérapie devrait être mise à la disposition des patients atteints d'une LLA-B r/r si une mesure d'atténuation du fardeau économique devait être appliquée.

Motifs de la position unanime

- Les membres soulignent que le tisagenlecleucel est un traitement de dernier recours pour lequel la fenêtre thérapeutique est étroite, et qu'il y a urgence d'agir. Les traitements actuellement disponibles pour ces patients sont peu efficaces et essentiellement palliatifs.
- Les résultats suggèrent des effets cliniquement significatifs avec un taux de réponse global d'environ 80 % à 3 mois et une rémission durable chez certains patients qui se trouvaient dans une impasse thérapeutique après plusieurs échecs de traitements antérieurs. Le taux de survie sans progression de la maladie à 12 mois est d'environ 50 %.
- La preuve scientifique à l'appui demeure limitée, mais les membres sont d'avis que le risque de biais est mitigé par l'ampleur de l'effet observé.
- Il subsiste une incertitude relative à l'innocuité à long terme. Le profil d'innocuité a malgré tout été jugé acceptable par les membres; l'absence d'options thérapeutiques militant en faveur d'une propension plus grande à l'acceptation du risque de la part des patients.

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 coût de la thérapie est élevé. Le rapport entre les avantages et les coûts est assorti d'une grande marge d'incertitude.
- La thérapie présente un niveau élevé de toxicité aiguë qui requiert 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 des soins intensifs, constitue une grande préoccupation, et ce, particulièrement dans l'optique d'une offre de service à l'échelle canadienne.
- Les enjeux relatifs à l'iniquité d'accès subsistent 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; cependant, 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 de la 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.

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de rembourser le tisagenlecleucel (Kymriah^{MC}) si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en application.

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour le tisagenlecleucel (Kymriah^{MC}) est la suivante :

- ◆ pour le traitement des enfants et des jeunes adultes âgés de 3 à 25 ans atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B dont la maladie est réfractaire ou a récidivé après une greffe de cellules souches allogéniques ou pour ceux qui n'y sont pas admissibles, ou qui ont subi une deuxième rechute ou plus. Les patients doivent de plus satisfaire aux critères suivants :
 - maladie positive pour le marqueur CD19;
 - statut de performance Karnofsky/Lansky ≥ 50 ;
 - 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 devra être méticuleusement planifiée afin que le milieu puisse se doter des ressources nécessaires pour ne pas compromettre l'accès aux soins et services courants dans les centres hospitaliers concernés.
- 2 Compte tenu des incertitudes relatives à l'efficacité thérapeutique et à l'innocuité à plus long terme ainsi qu'à l'efficience, la pertinence de l'offre de service et ses modalités devraient être réévaluées ultérieurement à la lumière des nouvelles données disponibles. Un horizon temporel de trois ans devrait permettre de confirmer avec plus de confiance les résultats.

RÉFÉRENCES

- American Cancer Society. How Is childhood leukemia classified? [site Web]. Atlanta, GA : American Cancer Society; 2016. Disponible à : <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/how-classified.html> (consulté le 31 août 2017).
- Amgen Canada. Monographie : Blincyto (Blinatumomab). Poudre lyophilisée pour solution pour perfusion. Agent antinéoplasique. Mississauga, ON : Amgen Canada Inc.; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044440.PDF.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- Bach PB, Giralto SA, Saltz LB. FDA approval of tisagenlecleucel: Promise and complexities of a \$475 000 cancer drug. *JAMA* 2017;318(19):1861-2.
- 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].
- Bernt KM et Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2014;4:54.
- 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.
- 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, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-9.
- Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1798-809.
- Cooper SL et Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):61-73.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoéconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- 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.

- DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(3):526-34.
- Delea TE, Amdahl J, Boyko D, Hagiwara M, Zimmerman ZF, Franklin JL, et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *J Med Econ* 2017;20(9):911-22.
- Dietz AC, Grupp SA, Laetsch TW, Stefanski H, Myers GD, Bittencourt H, et al. Patient-reported quality of life (QOL) following CTL019 in pediatric and young adult patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):10523 [abstract].
- 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.
- Furlong W, Rae C, Feeny D, Gelber RD, Laverdiere C, Michon B, et al. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(4):717-24.
- Ghorashian S, Amrolia P, Veys P. Open access? Widening access to chimeric antigen receptor (CAR) therapy for ALL. *Exp Hematol* 2018;66:5-16.
- Harrison RP, Ruck S, Medcalf N, Rafiq QA. Decentralized manufacturing of cell and gene therapies: Overcoming challenges and identifying opportunities. *Cytotherapy* 2017;19(10):1140-51.
- Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, Palmer S. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: An exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess* 2017;21(7):1-204.
- Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, Silverman LB, Steinherz PG, Borowitz MJ, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(23):6043-9.

- Hoffmann-La Roche. Actemra® (tocilizumab). Inhibiteur du récepteur d'interleukine. Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Ltée; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042156.PDF.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2014. Bethesda, MD : National Cancer Institute; 2017. Disponible à : https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/.
- Hunger SP et Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541-52.
- Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, Raetz EA. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):957-63.
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell cancers: Effectiveness and value. Boston, MA : ICER; 2017. Disponible à : https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf.
- Imbach KJ, Patel A, Levine AD. Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. *Cell Gene Therapy Insights* 2018;4(4):295-307.
- Irving JA, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016;128(7):911-22.
- Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015;121(15):2517-28.
- 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.
- Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836-47.
- Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(8):740-53.

- Kelly MJ, Pauker SG, Parsons SK. Using nonrandomized studies to inform complex clinical decisions: The thorny issue of cranial radiation therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(5):790-7.
- Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28(4):648-54.
- Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: From basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138(10):819-30.
- Le Bris Y et Béné MC. Le point sur les CAR T-cells. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique* 2016;4(4):202-9.
- Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, Boursiquot BC, Tan YJ, Robinson AQ, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36(32):3192-202.
- Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(14):2807-16.
- Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, Rizzari C, Bertaina A, Merli P, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;147(3):371-8.
- MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(4):460-7.
- 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].
- Martin A, Morgan E, Hijiya N. Relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia: Current and emerging treatments. *Paediatr Drugs* 2012;14(6):377-87.
- Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ. Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. *Health Aff (Millwood)* 2017;36(10):1698-700.
- Maude SL, Grupp SA, Mody R, Driscoll T, Laetsch TW, Qayed M, et al. An updated analysis of tisagenlecleucel in pediatric/young adult patients with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in a US multicenter clinical trial (ENSGN). *HemaSphere* 2018a;2(Suppl 1):41 [abstract PF174].
- 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* 2018b;378(5):439-48.

- Maude SL, Pulsipher MA, Boyer MW, Grupp SA, Davies SM, Phillips CL, et al. Efficacy and safety of CTL019 in the first US phase II multicenter trial in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: Results of an interim analysis. *Blood* 2016a;128(22):2801 [abstract].
- Maude SL, Teachey DT, Rheingold SR, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, et al. Sustained remissions with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children with relapsed/refractory ALL. *J Clin Oncol* 2016b;34(15 Suppl):3011 [abstract].
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507-17.
- McConville P. Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. *Bioethics* 2017;31(9):711-5.
- Mejstříková E, Hrusak O, Borowitz MJ, Whitlock JA, Brethon B, Trippett TM, et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer J* 2017;7(12):659.
- Miano M, Pistorio A, Putti MC, Dufour C, Messina C, Barisone E, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma* 2012;53(9):1693-8.
- 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; 2017. Disponible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/4650835be7ccec8852580f90055aacb?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>.
- Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265-84.

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

Mueller KT, Waldron E, Grupp SA, Levine JE, Laetsch TW, Pulsipher MA, et al. Clinical pharmacology of tisagenlecleucel in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Clin Cancer Res 2018b;24(24):6175-84.

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.

Mullighan CG. Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol 2013;50(4):314-24.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute lymphoblastic leukemia. Version 1.2018. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2018. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Novartis. Data on file. B2202 2017-12-31 data cut-off. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018.

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

Novartis. Data on file. B2205J CSR 2017-02-01 data cut-off. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017b.

Novartis. Tisagenlecleucel (CTL019) for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. FDA Advisory Committee Briefing Document. 2017c. Disponible à : <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM566168.pdf>.

Novartis. Data on file. B2202 CSR 2017-04-25 data cut-off. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017d.

Novartis. Data on file. B2205J FIR 2017-10-06 data cut-off. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017e.

Novartis. Data on file. B2101J CSR 2017-01-30 data cut-off. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017f.

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

Novartis Pharmaceuticals Corporation. Package insert (Prescribing information). Kymriah™ (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion. East Hanover, NJ : Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018. Disponible à : <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf>.

- Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): An open-label randomised trial. *Lancet* 2010;376(9757):2009-17.
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®): Health professional version [site Web]. Dans : PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda, MD : National Cancer Institute (NCI); 2018. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>.
- Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
- Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, Carroll WL. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(8):725-36.
- 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.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1030-43.
- Ravandi F et Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(5):1043-63.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments – Établissements. 16 août 2018. Québec, Qc : RAMQ; 2018. Disponible à : http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_etab_2018_08_16_fr.pdf.
- Ruella M, Xu J, Barrett DM, Fraietta JA, Reich TJ, Ambrose DE, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. *Nat Med* 2018;24(10):1499-503.
- Sala-Torra O et Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment status and perspectives. Dans : Faderl S et Kantarjian H, réd. *Leukemias: Principles and practice of therapy*. Chichester, Royaume-Uni : Wiley-Blackwell; 2010 :228-43.
- Sanofi-Aventis Canada. Monographie de produit : Clolar (Clofarabine pour injection). Agent antinéoplasique. Laval, Qc : Sanofi-Aventis Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036296.PDF.
- Saudemont A, Jespers L, Clay T. Current status of gene engineering cell therapeutics. *Front Immunol* 2018;9:153.
- Schrappé M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(15):1371-81.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques sur la leucémie aiguë lymphoblastique [site Web]. Toronto, ON : 2018. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/statistics/?region=qc>.

- 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>.
- Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: A therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 2018;32(11):2316-25
- Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: A decision analysis. *Cancer* 2003;97(3):592-600.
- Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: Results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2339-47.
- Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017;7(6):e577.
- Ustwani OA, Gupta N, Bakhribah H, Griffiths E, Wang E, Wetzler M. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:189-99.
- Van Litsenburg RR, Huisman J, Raat H, Kaspers GJ, Gemke RJ. Health-related quality of life and utility scores in short-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Qual Life Res* 2013;22(3):677-81.
- Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3(6):329-41.
- Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4381-9.
- Von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: A retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011;47(1):90-7.
- Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Kumar VM, Chapman RH, Tice JA, et al. Long-term survival and value of chimeric antigen receptor T-cell therapy for pediatric patients with relapsed or refractory leukemia. *JAMA Pediatr* 2018;172(12):1161-8.
- 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: the bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discov Today* 2018;23(6):1175-82.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

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

Québec

