

## Tisagenlecleucel dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique et du lymphome diffus à grandes cellules B

### Messages-clés

- Le tisagenlecleucel est la première thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques à être autorisée pour usage au Canada. Elle est indiquée dans le traitement des patients pédiatriques ou jeunes adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique en rechute ou réfractaire (r/r) et des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B.
- Bien que les résultats pour les patients qui ont utilisé le tisagenlecleucel apparaissent prometteurs, certaines incertitudes persistent, comprenant une quantité limitée de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme.
- Le Comité d'experts en examen sur les technologies de la santé (CEETS) a recommandé que le tisagenlecleucel soit accessible aux Canadiens et Canadiennes sous conditions, incluant une réduction de son prix.

### Contexte

Au cours des dernières années, la recherche et le développement en médecine se sont attardés sur le domaine des cancers qui ne répondent pas ou qui ne répondent pas bien aux traitements conventionnels (c.-à-d. chimiothérapie et radiation). Les thérapies par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) ont donné des résultats prometteurs dans le traitement des cancers du sang et du système lymphatique avec leur approche consistant à manipuler les cellules immunitaires du patient à l'extérieur de son corps et à les réintroduire chez le patient une fois modifiées.

La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) est un cancer du sang courant durant l'enfance. Il représente 80 % des cas de leucémie infantile. Au Canada, on estime que 240 enfants obtiendront un diagnostic de LAL par année. Avec les traitements conventionnels, le taux de guérison est relativement élevé (entre 80 % et 85 %). Cependant, environ un patient sur quatre subit une rechute, c'est-à-dire que le cancer réapparaît.

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est un cancer du sang agressif et le lymphome non Hodgkinien le plus courant. Bien que le LDGCB puisse apparaître à tout âge, il est plus courant chez les adultes. On estime que chaque année un adulte sur 10 000 obtiendra un diagnostic de LDGCB. Environ 30 % à 50 % de ces patients connaîtront une rechute et 10 % ont un cancer réfractaire, c'est-à-dire que leur maladie ne répond pas bien au traitement. S'ils demeurent non traités, l'espérance de vie des patients atteints du LDGCB en rechute ou réfractaire (r/r) est de trois mois.

Les patients atteints de LAL r/r ou de LDGCB r/r ont généralement épuisé tous les traitements curatifs et on gère leur état par des soins de fin de vie.

### Technologie

Le traitement par cellules CAR-T modifie les cellules du patient. Les cellules CAR-T sont conçues en retirant les lymphocytes T (cellules immunitaires) du sang du patient pour les modifier en laboratoire et ainsi leur permettre de reconnaître les antigènes (marqueurs de protéine) habituellement exprimés sur les cellules cancéreuses. On les réinjecte ensuite chez le patient où elles se multiplient et attaquent les cellules malades. Le tisagenlecleucel est une thérapie CAR-T utilisée dans le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) r/r et des patients pédiatriques ou jeunes adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B (LAL-B) r/r.

### Enjeu

Les thérapies CAR-T ont suscité beaucoup d'enthousiasme, mais elles demeurent complexes et récentes. Il faut tenir compte de certaines considérations pour la mise en œuvre du tisagenlecleucel au sein

**Vous pouvez en apprendre davantage à propos de l'ACMTS et de sa revue du tisagenlecleucel en visitant :**

[cathd.ca/fr/le-tisagenlecleucel-kymriah-dans-le-traitement-de-la-leucemie-aigüe-lymphoblastique-chez-lenfant-et](http://cathd.ca/fr/le-tisagenlecleucel-kymriah-dans-le-traitement-de-la-leucemie-aigüe-lymphoblastique-chez-lenfant-et)



du système de santé. Étant donnée la nouveauté des thérapies CAR-T (le tisagenlecleucel n'a été autorisé au Canada qu'en 2018), elles pourraient être mises en marché malgré des lacunes quant aux données sur leur efficacité et leur innocuité à long terme. En outre, ces thérapies novatrices sont plutôt dispendieuses, leur prix annoncé se situant entre 65 000 et un million de dollars américains. Ceci rend les décisions de remboursement encore plus complexes et pourrait être un obstacle à l'accessibilité à ces traitements. Également, les patients qui entreprennent une thérapie CAR-T pourraient subir des effets secondaires comme le syndrome de libération des cytokines, une réaction pouvant causer des symptômes variés, dont la fièvre, des céphalées, de l'érythème, de l'hypotension et des troubles respiratoires. En raison de la complexité des thérapies CAR-T et de leur surveillance, et de la nécessité de contrôler et de traiter les effets indésirables, il est possible que des exigences particulières soit nécessaires de la part des sites de production, des établissements de soins, de même que pour la formation des cliniciens et pour le suivi des soins auprès des patients.

## Méthodologie

L'ACMTS a entrepris une revue des documents transmis par le fabricant et de la documentation scientifique publiée afin d'évaluer l'incidence clinique, la rentabilité et les considérations de mise en œuvre concernant la prestation et l'accessibilité au tisagenlecleucel, y compris le point de vue et l'expérience des patients et des soignants. La revue a également été éclairée par les commentaires soumis par des groupes de défense des patients et par des cliniciens. Les recommandations touchant au remboursement du tisagenlecleucel ont été élaborées par le CEETS en se fondant sur les preuves présentées dans les rapports de l'ACMTS et selon le cadre de délibération du comité.

## Résultats

### Constataions d'ordre clinique

Le traitement au tisagenlecleucel semble prometteur, mais plusieurs incertitudes persistent. En ce qui a trait à la LAL r/r, un pourcentage élevé des patients participant à des essais pivot et de validation ont atteint une rémission complète en trois mois (82 %) ou en six mois (69 %) de perfusion. Pour ce qui du LDGCB r/r, environ la moitié des patients (52 %) ont connu une rémission en trois mois de perfusion et, à 12 mois, la probabilité de survie était estimée à 49 %. Pour les deux indications, tous les patients ont subi des effets indésirables ou des méfaits reliés au traitement, mais les rapports font état du fait que ceux-ci étaient contrôlables à l'aide de soutien clinique. Cependant, le grand nombre de patients ayant abandonné les études avant et après la perfusion de tisagenlecleucel demeure une importante zone d'incertitude. Un autre domaine important d'incertitude est le manque de données à long terme concernant la façon dont le tisagenlecleucel fonctionne et les méfaits associés à la thérapie. Il n'y a également aucune preuve sur la comparaison directe entre le tisagenlecleucel et d'autres thérapies CAR-T ou d'autres interventions (p. ex., la greffe de cellules souches).

### Constataions d'ordre économique

Les chercheurs ont analysé les évaluations économiques et les analyses d'incidence budgétaire du fabricant. Les résultats doivent être interprétés avec prudence, car l'incertitude sur les données probantes cliniques n'a pas pu être entièrement prise en considération au cours des réanalyses menées par les chercheurs.

Dans le cas de la LAL r/r, quand on le compare à la chimiothérapie de fin de vie, le tisagenlecleucel est associé à un coût différentiel de 53 269 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ, une mesure de la quantité d'années de vie d'un patient pondérée en fonction de la qualité, en même temps qu'une mesure de la rentabilité des interventions médicales). Le tisagenlecleucel serait apparemment rentable pour la LAL r/r si le seuil de la volonté de payer est de 100 000 \$ par AVAQ. Selon les données de l'analyse de l'incidence budgétaire, on a estimé que, du point de vue du payeur public de soins de santé, le coût additionnel sur trois ans du remboursement du tisagenlecleucel est de 25,6 millions de dollars.

Du côté du LDGCB r/r, le tisagenlecleucel, comparé à la chimiothérapie palliative, est associé à un coût différentiel par AVAQ de 211 870 \$. Dans ce cas, il n'apparaît pas comme rentable si le seuil de la volonté de payer est de 100 000 \$ par AVAQ. En se fondant sur les meilleurs renseignements existants (MRE), on a estimé que, du point de vue du payeur public de soins de santé, le coût sur trois ans du remboursement du tisagenlecleucel est de 387,4 millions de dollars.

### Constataions d'ordre éthique

L'examen des considérations d'ordre éthique a effectué une analyse de la documentation publiée et des analyses portant sur les questions éthiques relatives au remboursement du tisagenlecleucel. Étant donné que le tisagenlecleucel est un tout nouveau traitement, certaines considérations éthiques clés devaient être mises dans la balance avec l'espoir et des bienfaits possibles de ce traitement en contrepartie de l'incertitude et les lacunes en données probantes cliniques. En outre, il peut y avoir des obstacles à l'accès à la thérapie (p. ex., les critères des patients ou la distance d'un établissement de traitement) qui doivent être pris en considération. Du point de vue sociétal et du patient, le coût du traitement doit également être pris en compte. Il peut aussi y avoir des questions juridiques au sujet de la propriété des lymphocytes T génétiquement modifiés.

### Constataions de mise en œuvre

L'examen des considérations de mise en œuvre a tenu compte des commentaires des groupes de patients et des cliniciens, de la documentation scientifique publiée au sujet de la mise en œuvre du traitement au tisagenlecleucel et d'une synthèse de la documentation qualitative au sujet du point de vue des patients et des soignants. L'examen des considérations de mise en œuvre a mis en lumière les défis auxquels les décideurs font face. Il s'agit d'enjeux comme l'accès aux sites de traitement, le soutien aux patients et leurs aidants qui ont besoin de se déplacer pour accéder au traitement, et les

questions d'accès inéquitable. On a besoin d'élaborer des critères d'admissibilité pour la sélection des patients qui tiennent compte des défis potentiels des patients et des cliniciens qui pourraient survenir lorsque ces critères seraient mis en application. L'examen a également mis en évidence les limites et l'incertitude des données cliniques et la nécessité de surveiller l'efficacité et l'innocuité à long terme.

## Questions ou commentaires au sujet de l'ACMTS ou de cet outil?



En ligne :  
[acmts.ca](http://acmts.ca)



Courriel :  
[demandes@cadth.ca](mailto:demandes@cadth.ca)



Twitter :  
[@ACMTS\\_CADTH](https://twitter.com/ACMTS_CADTH)



Bulletin Nouveauté à l'ACMTS :  
[cadth.ca/fr/abonnez-vous](http://cadth.ca/fr/abonnez-vous)

### AVERTISSEMENT

Le présent document est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée; il ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin ni du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. Toute utilisation de ce document se fait entièrement aux risques et périls de l'utilisateur. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (« ACMTS ») n'offre aucune garantie quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'actualité du contenu de ce document et elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage du présent document, du matériel de tiers contenu dans le document, ni des sources d'information de référence. Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les opinions exprimées ici ne reflètent pas forcément celles de Santé Canada, des gouvernements provinciaux ou territoriaux, ou des autres bailleurs de fonds de l'ACMTS, ou de tout tiers fournisseur d'information. Le document est protégé par le droit d'auteur et d'autres droits de propriété intellectuelle; seule l'utilisation à des fins personnelles, privées et non commerciales est autorisée.

### À propos de l'ACMTS

L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif dont le mandat est de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des médicaments, des dispositifs médicaux et des procédures cliniques au sein de notre système de santé.

L'ACMTS reçoit du financement des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception du Québec.

Janvier 2019