



Recommandation en vue du remboursement
de l'ACMTS

Tisagenlecleucel (Kymriah)

Indication : Dans le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a, chez l'adulte, après deux traitements à action générale ou plus.

Promoteur : Novartis Pharma Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Kymriah?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Kymriah dans le traitement du lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou récidivant chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Kymriah ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de LF de grade 1, 2 ou 3a dont la maladie n'a pas répondu à un traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure, est revenue dans les six mois suivant deux traitements ou plus, ou est revenue après une greffe autologue de cellules souches.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Kymriah ne doit être remboursé que chez les patients qui n'ont jamais reçu de thérapie cellulaire CAR-T et sont en assez bonne santé. De plus, son coût doit être réduit. Kymriah doit être prescrit et administré par des cliniciens possédant une expertise des cancers du sang, dans un hôpital doté des ressources nécessaires au traitement des patients et à la prise en charge des effets secondaires.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique laissent entendre que Kymriah entraîne une réponse durable et pourrait prolonger la survie globale et le délai avant la progression de la maladie ou le décès.
- Kymriah pourrait être une option de traitement efficace chez les patients qui souhaitent de nouveaux traitements entraînant une réponse durable et pouvant prolonger la survie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Kymriah ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Kymriah devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 192 483 483 \$ sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le lymphome folliculaire?

Le LF est un type courant de lymphome dont l'apparition est due à la formation de cellules sanguines anormales qui s'agrègent et forment



Résumé

des grosseurs dans les nœuds lymphatiques ou d'autres tissus. Bien que sa progression s'effectue habituellement lentement sur de nombreuses années, les patients ont une espérance de vie raccourcie s'ils ne répondent pas au traitement ou s'ils présentent une rechute après avoir répondu aux traitements antérieurs. On estime qu'une personne sur 3 000 en est atteinte.

Besoins non comblés en contexte de lymphome folliculaire

Les patients atteints de LF qui ne répondent pas au traitement ou dont la maladie revient après un traitement ont un mauvais pronostic et des options thérapeutiques limitées. En outre, les patients ne répondent pas tous aux traitements offerts. Il est donc besoin de nouveaux traitements pouvant prolonger la survie, offrir une guérison et améliorer la qualité de vie.

Combien coûte Kymriah?

Le traitement par Kymriah devrait coûter environ 450 000 \$ par perfusion.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du tisagenlecleucel dans le traitement du LF récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a chez l'adulte ayant déjà reçu deux traitements à action générale ou plus, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai multicentrique de phase II en cours, mené en mode ouvert sur un seul groupe de traitement (ELARA; N = 98), le tisagenlecleucel procure des bénéfices en matière de taux de réponse chez les adultes atteints de LF réfractaire ou récidivant qui ont déjà reçu au moins deux traitements à action générale. Dans l'ensemble d'analyse de l'efficacité, le taux de réponse complète (TRC) est de 68,1 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 57,7 à 77,3), il répond donc au critère d'évaluation principal prédéfini (c'est-à-dire que la limite inférieure de l'IC à 95 % du TRC dépasse 15 %). Le taux de réponse global (TRG) est de 86,2 % (IC à 95 % de 77,5 à 92,4). Les cliniciens experts estiment que les réponses observées lors de l'essai ELARA sont d'importance clinique par rapport aux résultats attendus chez les adultes atteints de LF réfractaire ou récidivant de grade 1, 2 ou 3a. Le tisagenlecleucel est associé à de possibles effets bénéfiques en matière de survie; après une durée médiane de suivi de 28,9 mois, les valeurs médianes de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) n'avaient pas été atteintes. Chez l'ensemble des patients traités, le taux de SG à 30 mois était de 82,6 % (IC à 95 % de 70,2 à 90,2) et le taux de SSP à 24 mois était de 57,4 % (IC à 95 % de 46,2 à 67,0). L'essai ELARA porte à croire que le tisagenlecleucel n'aurait pas d'effets néfastes sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mais tous les paramètres d'évaluation de la QVLS présentent des risques de biais en raison du manque de données probantes comparatives, du plan d'étude en mode ouvert et des données manquantes.

Les patients soulèvent un besoin de traitements efficaces qui prolongent la survie et la rémission et améliorent la qualité de vie. De plus, ils expriment un besoin d'avoir plus facilement accès aux traitements novateurs comme les traitements par cellules CAR-T. Le tisagenlecleucel procure un traitement ultérieur unique à une population ayant déjà reçu des traitements lourds. À partir de l'ensemble des données probantes existantes, le CEEP conclut que le tisagenlecleucel répondrait à certains des besoins énoncés par les patients, puisqu'il entraîne des réponses durables et qu'il pourrait prolonger la survie. Malgré l'incertitude des données probantes, le Comité estime que le tisagenlecleucel est associé à des effets toxiques maîtrisables et qu'il pourrait préserver la QVLS.

Le Comité se penche sur les analyses effectuées par l'ACMTS en matière de rapport cout/efficacité du tisagenlecleucel par rapport aux traitements usuels utilisés chez les adultes atteints d'un LF réfractaire ou récidivant de grade 1, 2 ou 3a après au moins deux traitements à action générale. Compte tenu de l'incertitude associée à l'ampleur de l'effet du médicament sur la SSP et la SG par rapport aux soins usuels actuels et à la durée de cet éventuel effet, l'ACMTS n'a pas pu produire une estimation robuste du rapport cout/efficacité du tisagenlecleucel pour le scénario de référence. Si l'on se fie au prix soumis par le

promoteur pour le tisagenlecleucel et aux prix accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel du médicament à l'étude se trouve entre 193 516 \$ et 434 036 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée, selon les réanalyses de l'ACMTS explorant l'ampleur possible du bénéfice extrapolé sur le plan de la SG. Toutes les réanalyses concluent qu'une réduction de prix est nécessaire pour que le rapport cout/efficacité différentiel passe sous le seuil des 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration		
1. Le tisagenlecleucel est remboursé chez les adultes atteints d'un LF réfractaire ou récidivant de grade 1, 2 ou 3a qui répond à l'un des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. maladie réfractaire à un traitement à action générale de deuxième intention ou d'intention ultérieure (y compris les anticorps anti-CD20 et les agents alkylants) ou récidive moins de 6 mois après la fin d'un traitement à action générale de deuxième intention ou d'intention ultérieure; 1.2. récidive pendant un traitement d'entretien par des anticorps anti-CD20 (après au moins deux traitements antérieurs, y compris des anticorps anti-CD20 et des agents alkylants) ou moins de 6 mois après la fin de ce traitement; 1.3. récidive après une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. 	Lors de l'essai ELARA, le tisagenlecleucel a procuré un bénéfice clinique chez les adultes atteints d'un LF réfractaire ou récidivant de grade 1, 2 ou 3a répondant aux critères indiqués.	—
2. Les patients ont : <ol style="list-style-type: none"> 2.1. un bon indice fonctionnel; 2.2. 18 ans ou plus. 	Les patients recrutés pour l'essai ELARA avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 et avaient 18 ans ou plus.	—
3. Les patients ne correspondent pas aux critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. LF de grade 3b; 3.2. antécédent de traitement par un anti-CD19; 3.3. antécédent de transfert adoptif de lymphocytes T; 3.4. atteinte évolutive du SNC. 	On ne dispose pas de données probantes appuyant un effet bénéfique du tisagenlecleucel chez les patients atteints d'un LF de grade 3b, ayant des antécédents de traitement par un anti-CD19 ou par transfert adoptif de lymphocytes T, ou présentant une atteinte évolutive du SNC, puisque ces patients étaient exclus de l'essai ELARA.	À l'instar des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le CEEP estime que tant que l'atteinte du SNC est traitée et que l'état neurologique d'un patient est stable, celui-ci ne devrait pas être exclu d'un éventuel traitement par le tisagenlecleucel.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
4. Le traitement par le tisagenlecleucel est un traitement unique.	À l'heure actuelle, l'administration d'un deuxième traitement par cellules CAR-T ne constitue pas une stratégie efficace établie et ne fait pas partie des soins usuels. Dans l'essai ELARA, le traitement répété n'était pas autorisé; les données probantes sont donc insuffisantes pour appuyer cette pratique.	Les patients doivent recevoir une perfusion unique de chimiothérapie de lymphodéplétion avant la perfusion de tisagenlecleucel. Lors de l'essai ELARA, tous les patients devaient avoir reçu une chimiothérapie de lymphodéplétion avant la perfusion de tisagenlecleucel.
5. Le tisagenlecleucel est prescrit uniquement par des cliniciens possédant une expertise dans le traitement des hémopathies malignes. Il est administré dans des centres spécialisés dotés des infrastructures, des ressources et de l'expertise nécessaires à l'administration de thérapies CAR-T.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les évènements indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	Le CEEP reconnaît qu'il faudra se pencher sur l'obstacle que constitue la disponibilité de centres spécialisés dotés des infrastructures et des ressources nécessaires à l'administration de thérapies par cellules CAR-T au Canada.
Prix		
6. Une baisse de prix.	D'après les réanalyses de l'ACMTS, une réduction de prix de 71 % à 82 % serait nécessaire pour que le tisagenlecleucel soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport aux soins usuels en vigueur. Cette plage reflète l'incertitude associée à l'extrapolation des données de survie en l'absence de données à long terme. L'ampleur du bénéfice sur le plan de la survie est inconnue, étant donné les limites des données comparatives sur le tisagenlecleucel et les soins usuels. Comme il demeure une incertitude dans les résultats, il se peut qu'une réduction de prix plus importante soit nécessaire.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption du tisagenlecleucel est abordée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel du tisagenlecleucel devrait être supérieur à 40 millions de dollars la première et la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; cellules CAR-T = cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LF = lymphome folliculaire; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- En raison de l'incertitude associée à la méthodologie à groupe unique de l'essai ELARA, le CEEP délibère sur le tisagenlecleucel en tenant compte du critère relatif au besoin important non comblé décrit à la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement à l'ACMTS](#) (en anglais seulement). Étant donné la gravité du LF réfractaire ou récidivant de grade 1, 2 ou 3a chez l'adulte et du besoin non comblé de traitements efficaces en troisième intention ou en intention ultérieure, le Comité conclut que les données probantes disponibles portent raisonnablement à croire que le tisagenlecleucel pourrait réduire de façon importante la morbidité et la mortalité associées à la maladie.
- Comme l'essai ELARA n'est pas comparatif, le CEEP a examiné une étude rétrospective de cohortes appariées comparant le tisagenlecleucel aux traitements usuels, parmi lesquels une chimiothérapie, une monothérapie par des anticorps anti-CD20, un inhibiteur de la PI3K, une chimiothérapie à dose élevée, une greffe autologue ou une allogreffe de cellules souches et une radio-immunothérapie. Les résultats de cette étude en matière de SG et de SSP sont à l'avantage du tisagenlecleucel. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être formulée quant à l'efficacité relative du tisagenlecleucel par rapport aux comparateurs en raison de plusieurs limites dans les analyses : petite taille des échantillons, hétérogénéité des plans d'études et des populations étudiées, incapacité à tenir compte de tous les modificateurs de l'effet et des variables pronostiques potentiels.
- L'une des exigences de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché du tisagenlecleucel est la réalisation d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III de confirmation, comparant le tisagenlecleucel et le traitement au choix du chercheur chez les patients atteints d'un LF réfractaire ou récidivant. La SSP constituera le critère d'évaluation principal, les critères d'évaluation secondaires étant la SG et le TRG. Cet ECR de confirmation devrait commencer en aout 2023 et durer jusqu'à la fin 2028.
- À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que les taux de réponse observés dans l'essai semblent convaincants et d'importance clinique chez cette population de patients qui ont déjà reçu de lourds traitements, dans un contexte où il n'existe pas encore de traitement usuel. Le CEEP souligne la durabilité de la réponse, puisque la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte lors de l'essai ELARA.
- Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que le profil d'innocuité du tisagenlecleucel semble correspondre à celui d'autres thérapies par cellules CAR-T, aucun nouveau problème d'innocuité n'ayant été soulevé lors de l'essai ELARA. Même si le tisagenlecleucel a entraîné des effets toxiques à court terme, il s'agit d'un traitement unique. Cependant, une surveillance et du soutien dans la prévention des infections sont de mise après l'administration de tisagenlecleucel. Le CEEP n'a pas été en mesure de tirer de conclusions définitives quant à l'innocuité du tisagenlecleucel par rapport aux autres traitements existants, puisque lors de l'essai ELARA, tous les patients ont reçu le même traitement.
- Il demeure des incertitudes quant à la mise en œuvre des thérapies CAR-T et aux systèmes nécessaires pour optimiser l'accès rapide et la capacité d'administration du tisagenlecleucel en contexte réel. Les patients soulèvent également le besoin d'améliorer l'accès aux thérapies CAR-T. Le tisagenlecleucel doit

être administré dans des centres de traitement spécialisés dotés des infrastructures et des ressources nécessaires à son administration et à la prise en charge des éventuels événements indésirables.

Cependant, au Canada, seul un petit nombre d'établissements disposent de l'expertise et des ressources nécessaires pour administrer une thérapie par cellules CAR-T, et il est peu probable que des établissements qualifiés soient accessibles de partout au pays. Certains patients pourraient ne pas être en mesure de se déplacer en dehors de leur province ou territoire ou en dehors du pays pour recevoir le traitement. Le CEEP se penche également sur le besoin d'une aide financière adéquate afin de faciliter l'accès équitable au traitement et de réduire les obstacles financiers dans ce cadre, qui sont exacerbés par les considérations géographiques évoquées.

- L'utilisation du tisagenlecleucel dans le traitement du LF soulève des questions éthiques, à savoir si certaines sous-populations de patients atteints de LF devraient avoir un accès prioritaire au traitement; il faudrait aussi résoudre les obstacles socioéconomiques et structurels pour que l'accès au traitement soit équitable. Les incertitudes associées aux données probantes sur le tisagenlecleucel dans le traitement du LF ont des répercussions quant à la gérance des budgets de santé limités; la collecte de données probantes issues d'ECR et du contexte réel pourrait contribuer à améliorer la compréhension de l'innocuité et de l'efficacité du traitement. Enfin, pour ce qui est des considérations à l'échelle du système de santé, le CEEP se penche sur le besoin de critères de priorité justes et équitables pour le cas où la demande dépasserait les capacités de production ou de livraison du traitement; il est également nécessaire de s'assurer de la pérennité du système de santé, de la juste répartition des ressources et des éventuels coûts d'opportunité en hématologie et au-delà.

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

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 12 juillet 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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