

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Isatuximab (Sarclisa)

Indication : En combinaison avec le carfilzomib et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple réfractaire ou récidivant chez le patient adulte ayant déjà reçu un à trois traitements.

Promoteur : Sanofi Genzyme, une division de Sanofi-Aventis Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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'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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Sarclisa?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Sarclisa dans le traitement du myélome multiple (MM) réfractaire ou récidivant, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Sarclisa ne doit être remboursé que chez les patients adultes atteints de MM réfractaire ou récidivant ayant reçu un à trois traitements. On doit avoir détecté la présence d'un marqueur appelé la protéine M dans le sang ou l'urine des patients, et ceux-ci doivent avoir un bon indice fonctionnel. Les patients ne doivent pas avoir déjà reçu d'anticorps monoclonal (AcM) anti-CD38 (classe de médicament dont fait partie Sarclisa), leur tumeur ne doit pas être résistante au traitement par le carfilzomib (un autre médicament utilisé contre le MM), et ils doivent avoir une fonction cardiaque suffisante. Pour être efficace, Sarclisa doit être combiné au carfilzomib et à la dexaméthasone.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Sarclisa doit être prescrit par des médecins possédant une expertise et une expérience dans la prise en charge du MM, et son coût doit être réduit.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique indiquent que Sarclisa retarde la progression du MM lorsqu'il est ajouté à deux autres médicaments couramment utilisés dans la prise en charge de cette maladie.
- Sarclisa répond aux besoins des patients d'obtenir une meilleure maîtrise de la maladie car il prolonge la période de rémission et présente des effets secondaires maîtrisables.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Sarclisa ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de 100 % du prix de Sarclisa n'est pas suffisante pour optimiser la rentabilité du traitement à moins que le coût du carfilzomib, qui doit être administré en combinaison avec Sarclisa, pour les régimes d'assurance médicaments, soit également de 61 % inférieur à son prix courant.
- On s'attend à ce que le remboursement de Sarclisa augmente les coûts pour les régimes d'assurance médicaments publics de plus de 117 000 000 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le myélome multiple?

Le MM est un cancer des plasmocytes (les globules blancs qui fabriquent les anticorps) représentant entre 10 % et 15 % de tous les cancers du sang; il est plus fréquent chez les personnes âgées. De nombreux patients ne répondent pas aux traitements initiaux et présentent une récurrence de la maladie, de sorte qu'ils devront essayer de nombreux traitements différents.

Besoins non comblés en contexte de myélome multiple

Il est nécessaire d'accroître le nombre de traitements moins toxiques et qui permettent de mieux maîtriser la maladie, notamment, en cas de résistance au traitement, lorsque le pronostic tend à être médiocre.

Combien coute Sarclisa?

On s'attend à ce que Sarclisa coute environ 12 126 \$ par cycle de 28 jours (premier cycle : 24 253 \$). En combinaison avec le carfilzomib et la dexaméthasone, le traitement devrait couter 27 472 \$ par cycle de 28 jours (premier cycle : 36 532 \$).

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'isatuximab en combinaison avec le carfilzomib et la dexaméthasone (IsaKd) dans le traitement du MM récidivant ou réfractaire chez le patient adulte ayant déjà reçu un à trois traitements, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Un essai de supériorité de phase III, en mode ouvert (IKEMA; N = 302) a montré que le traitement par le schéma IsaKd procure un bienfait clinique supplémentaire par rapport au carfilzomib et à la dexaméthasone (Kd) chez les patients atteints de MM récidivant ou réfractaire ayant déjà reçu un à trois traitements. Lors de l'analyse intermédiaire, le traitement par le schéma IsaKd a été associé à une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la survie sans progression (SSP) par rapport au schéma Kd (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,53; intervalle de confiance [IC] à 99 % de 0,318 à 0,889; $p = 0,0007$). Les bienfaits du traitement quant à la SSP ont été observés dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux ayant subi une récurrence ou dont le MM était réfractaire aux agents immunomodulateurs (iMiD) ou aux inhibiteurs du protéasome (IP), ceux ayant reçu une greffe autologue de cellules souches, ainsi que ceux ayant reçu plus d'un traitement antérieur. Les données sur la survie globale (SG) étaient préliminaires et n'ont pas pu être comparées au moment de l'analyse intermédiaire. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été évaluée, mais n'a pas fait l'objet de comparaisons en bonne et due forme entre les groupes de traitement de l'essai; toutefois, les données probantes disponibles semblent indiquer que la QVLS s'est maintenue au fil du temps dans le groupe IsaKd. La fréquence des effets indésirables (EI) était similaire entre les groupes de traitement, mais les réactions à la perfusion et les infections, en particulier la pneumonie, ont été plus fréquentes dans le groupe IsaKd. Malgré la fréquence accrue de ces EI, le CEEP considère que le schéma IsaKd a un profil d'innocuité maîtrisable.

Le MM est une maladie incurable et le CEEP reconnaît que les patients ont besoin d'autres traitements efficaces lorsque leur maladie récidive ou devient réfractaire aux traitements, notamment aux iMiD et aux IP. Quant aux patients, ils soulignent le besoin de disposer de nouveaux traitements efficaces qui permettent de maîtriser la maladie, de prolonger les périodes de rémission et d'améliorer la qualité de vie (QV), tout en présentant moins d'effets secondaires que les traitements offerts à l'heure actuelle. À la lumière des données probantes, le CEEP conclut que le traitement par le schéma IsaKd répond à certains des besoins exprimés par les patients en améliorant la maîtrise de la maladie, ce qui se traduit par une rémission plus longue et des effets secondaires maîtrisables. Toutefois, compte tenu des limites des données probantes, le Comité n'a pas pu tirer de conclusions définitives concernant l'effet du traitement par le schéma IsaKd sur la QV des patients.

Dans le scénario de référence, il n'a pas non plus été possible de déterminer si le schéma IsaKd est rentable pour l'indication approuvée par Santé Canada en raison des limites de la modélisation du promoteur et du manque de données de comparaison sur les schémas thérapeutiques qui représentent actuellement les traitements de référence pour cette population de patients au Canada. L'ACMTS a procédé à une réanalyse exploratoire qui

a permis d'établir que, comparativement au à celui du schéma Kd, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du schéma IsaKd avoisine probablement 1 588 632 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), ce qui en fait un traitement non rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. L'ACMTS attire l'attention sur la sous-estimation possible du RCED réel du traitement due à l'utilisation d'hypothèses de modélisation favorables et à l'absence d'évaluation de comparateurs moins chers dans l'analyse. D'après l'analyse exploratoire, une réduction de 100 % du prix de l'isatuximab n'est pas suffisante pour que le traitement soit rentable au seuil de 50 000 \$ l'AVAQ, à moins que le prix payé par les régimes publics d'assurance médicaments pour le carfilzomib ne soit également inférieur de 61 % à son prix courant.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Le traitement par le schéma IsaKd ne doit être amorcé que chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de MM récidivant ou réfractaire et qui remplissent tous les critères suivants :</p> <p>1.1. présenter une maladie mesurable définie par un taux de protéine M sérique d'au moins 0,5 g/dl ou de protéine M urinaire d'au moins 200 mg sur 24 heures;</p> <p>1.2. avoir déjà reçu au moins un traitement.</p>	<p>Les données probantes issues de l'essai IKEMA montrent que le traitement par le schéma IsaKd a prolongé la SSP chez les patients atteints de MM récidivant ou réfractaire qui présentaient une maladie mesurable et avaient déjà reçu au moins un traitement.</p>
<p>2. Les patients doivent présenter un bon indice fonctionnel (IF).</p>	<p>L'essai IKEMA a recruté des patients ayant un IF ECOG ≤ 2. Étant donné le lien possible reconnu entre l'IF et la maladie sous-jacente, on s'attend à une amélioration de l'IF après le début du traitement chez certains patients. Les cliniciens pourraient donc envisager d'utiliser le schéma IsaKd, à leur discrétion, chez les patients dont l'IF ECOG est supérieur à 2.</p>
<p>3. Les patients ne doivent pas :</p> <p>3.1. avoir déjà reçu un AcM anti-CD38;</p> <p>3.2. être atteints d'un MM réfractaire au carfilzomib;</p> <p>3.3. avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %.</p>	<p>L'essai IKEMA a admis des patients qui avaient déjà reçu un AcM anti-CD38, mais qui n'y étaient pas réfractaires. Cependant, seuls cinq patients dans le groupe de traitement par le schéma IsaKd avaient déjà reçu un AcM, dont le daratumumab dans un cas. Par conséquent, l'essai ne fournit pas de données probantes solides sur l'efficacité du schéma IsaKd chez les patients admissibles qui ont déjà reçu au moins un traitement comprenant un AcM anti-CD38.</p> <p>L'ACMTS n'a pas relevé de données probantes montrant un avantage thérapeutique du schéma IsaKd chez les patients dont le MM est réfractaire au carfilzomib ou qui ont une fraction d'éjection ventriculaire inférieure à 40 %, car ces patients ont été exclus de l'essai IKEMA.</p>

Condition de remboursement	Justification
Arrêt	
<p>4. Le traitement par le schéma IsaKd doit être interrompu dans les cas suivants :</p> <p>4.1. signes de la progression de la maladie selon les critères de l'IMWG;</p> <p>4.2. effets toxiques inacceptables malgré une modification de la dose.</p>	<p>Dans l'essai IKEMA, les patients ont fait l'objet d'évaluations de la maladie à chaque cycle de traitement conformément aux critères de l'IMWG. Or, d'après les cliniciens, les évaluations visant à suivre la réponse au traitement et la progression de la maladie n'ont lieu que tous les 1 à 3 mois dans la pratique clinique.</p> <p>Le traitement par le schéma IsaKd se poursuit jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. Aucune donnée probante étayant l'efficacité de la poursuite du traitement par le schéma IsaKd chez les patients dont la maladie a progressé n'a été relevée.</p> <p>Dans l'essai IKEMA, les modifications ou reports de doses étaient permis en cas d'effets toxiques. Si ces mesures s'avéraient insuffisantes pour maîtriser des effets secondaires intolérables, le traitement par le schéma IsaKd était alors interrompu. En cas d'arrêt de l'un des médicaments inclus dans le schéma, les patients pouvaient continuer de recevoir les autres médicaments jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>
Prescription	
<p>5. Le traitement par le schéma IsaKd ne doit être prescrit que par des cliniciens ayant une expertise et de l'expérience dans la prise en charge du MM et peut être administré dans divers types d'établissements, notamment les services de consultations externes des hôpitaux, les cliniques communautaires et les centres d'administration de médicaments anticancéreux par voie intraveineuse.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.</p>
Prix	
<p>6. Une baisse de prix.</p>	<p>L'ACMTS a entrepris une analyse de réduction de prix reposant sur une réanalyse exploratoire utilisant des hypothèses appropriées concernant le coût des médicaments et des hypothèses plausibles sur le plan clinique relativement à l'efficacité des schémas IsaKd et Kd. Selon cette analyse, une réduction du prix de l'isatuximab de 100 % n'est pas suffisante pour que le traitement par le schéma IsaKd soit rentable au seuil de 50 000 \$ l'AVAQ, à moins que le prix payé par les régimes publics d'assurance médicaments pour le carfilzomib soit également inférieur de 61 % au prix courant de ce médicament.</p> <p>Même si le prix payé pour le carfilzomib était inférieur de 90 % au prix courant, il faudrait réduire le prix de l'isatuximab de 85 % pour que le schéma IsaKd ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ.</p> <p>Le rapport coût/efficacité relatif du schéma IsaKd par rapport aux autres schémas thérapeutiques n'a pas été établi, mais l'ACMTS note que, même avec une réduction du prix de l'isatuximab de 100 %, le coût du schéma IsaKd reste supérieur à celui de la plupart des autres schémas, comme le DVd, et ce, pendant toute la durée du traitement.</p>

Condition de remboursement	Justification
Faisabilité de l'adoption	
7. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du schéma IsaKd.	Au prix indiqué, l'impact budgétaire du remboursement devrait être supérieur à 40 000 000 \$ la troisième année.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; AcM = anticorps monoclonal; DVd = daratumumab, bortézomib et dexaméthasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IsaKd = isatuximab, carfilzomib et dexaméthasone; IMWG = International Myeloma Working Group; Kd = carfilzomib et dexaméthasone; MM = myélome multiple; SSP = survie sans progression.

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CEEP et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP

Condition du tableau 1	Considérations et conseil
1	L'essai IKEMA a exclu les patients qui présentaient un MM primaire réfractaire, une maladie mesurable caractérisée par la production de chaînes légères libres sériques uniquement, une amylose connue concomitante au MM ou une leucémie à plasmocytes, ainsi que les patients ayant déjà reçu plus de trois traitements. Le CEEP et les cliniciens experts conviennent qu'il est probable que ces patients tirent des bénéfices du traitement par le schéma IsaKd et qu'ils devraient donc être admissibles au remboursement du traitement.
7	Dans l'essai IKEMA, le carfilzomib a été administré par voie intraveineuse à une dose de 20 mg/m ² les jours 1 et 2 du cycle 1; de 56 mg/m ² les jours 8, 9, 15 et 16 du cycle 1; et de 56 mg/m ² les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles suivants. Les cliniciens se sont penchés sur la question de l'administration hebdomadaire du carfilzomib en combinaison avec la dexaméthasone, qui permettrait de réduire le temps d'occupation du fauteuil pour l'administration de la chimiothérapie et éventuellement la toxicité associée à ce médicament. Selon les cliniciens, cette stratégie, étayée par des données probantes, est déjà utilisée dans la pratique clinique canadienne. Le CEEP reconnaît que l'on pourrait envisager l'administration hebdomadaire du carfilzomib, en combinaison avec le schéma IsaKd.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); IsaKd = isatuximab, carfilzomib et dexaméthasone; MM = myélome multiple.

Points de discussion

- Le MM est un cancer incurable, récurrent-rémittent qui est associé à une altération importante de la QV causée à la fois par la maladie et les effets toxiques du traitement. Chez les patients atteints de MM récidivant ou réfractaire, la séquence d'administration des traitements dépend principalement des schémas thérapeutiques que les patients ont déjà reçus et de ceux qui sont remboursés par les régimes publics dans leur province ou leur territoire. Il apparaît donc nécessaire selon le CEEP de disposer de nouveaux traitements efficaces, en particulier pour les patients dont le MM devient réfractaire au lénalidomide et qui ont besoin d'un traitement ne contenant pas ce médicament et doté, de préférence, d'un mécanisme d'action différent. Les commentaires des cliniciens soulignent la

nécessité d'avoir accès le plus tôt possible à un AcM anti-CD38 après une récurrence, car ces anticorps sont rarement prescrits en première intention au Canada.

- Le CEEP examine les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai IKEMA qui montrent que le schéma IsaKd procure un bénéfice thérapeutique supérieur et cliniquement significatif sur le plan de la SSP, par rapport au schéma Kd. Ce bénéfice est observé dans tous les sous-groupes importants de patients, y compris ceux ayant subi une récurrence ou dont la tumeur est réfractaire aux IMiD ou aux IP, ceux ayant reçu une greffe autologue de cellules souches, ainsi que ceux ayant déjà reçu plus d'un traitement contre le MM. À l'instar des patients et des cliniciens experts, le Comité convient que la SSP représente un critère d'efficacité important dans cette population de patients. Les résultats relatifs à la SSP ont été observés malgré l'absence de différence statistiquement significative dans le taux de réponse objective (TRO) entre les groupes de traitement. Le CEEP note qu'en raison de l'échec précoce de l'analyse statistique hiérarchique des résultats, aucune inférence n'a pu être faite quant aux différences numériques observées entre les groupes pour certains résultats (à savoir l'obtention d'une très bonne réponse partielle [TBRP] et l'absence de maladie résiduelle minimale [MRM]). Les données relatives à la SG n'ont pas été comparées lors de l'analyse intermédiaire, mais le seront dans le cadre de l'analyse finale, prévue en 2023.
- Dans les commentaires transmis à l'ACMTS, les cliniciens indiquent que le maintien ou l'amélioration de la QVLS font partie intégrante d'une réponse positive au traitement. Ces résultats sont également importants pour les patients au moment d'envisager un nouveau traitement. Aucune comparaison formelle des données relatives à la QVLS entre les groupes de traitement n'a été effectuée dans l'essai IKEMA. L'interprétation de ces données est également compliquée par l'exposition plus longue au traitement dans le groupe IsaKd et par le grand nombre de patients qui se sont retirés de l'étude au fil du temps. On observe peu de changement des scores de QVLS au fil du temps, par rapport au début de l'étude, chez les patients du groupe IsaKd, ce qui donne à penser que leur QV s'est maintenue. Toutefois, compte tenu des limites des données probantes, le CEEP n'a pas pu tirer de conclusions définitives concernant l'effet du traitement par le schéma IsaKd sur la QV des patients. Les patients ont également indiqué que la réduction du nombre de visites à l'hôpital demeure un besoin important à combler, bien que cela s'avère difficile, selon les cliniciens, étant donné que l'administration du schéma IsaKd exige des visites régulières dans un centre de chimiothérapie.
- Le CEEP constate qu'en général, la fréquence des effets indésirables (EI) et des EI graves (EIG) était similaire dans les groupes de traitement de l'essai IKEMA, bien qu'il y ait eu une augmentation des réactions à la perfusion et des infections, notamment la pneumonie, dans le groupe IsaKd. Comparativement au groupe Kd, la fréquence des EI de grade 3 ou plus était plus élevée chez les patients traités avec le schéma IsaKd, mais elle n'a pas été suivie d'une hausse des taux d'arrêt du traitement. Malgré la fréquence accrue de certains EI, le CEEP estime que le profil d'innocuité du schéma IsaKd est maîtrisable.
- Les commentaires transmis à l'ACMTS par les régimes d'assurance médicaments et les cliniciens indiquent que le schéma Kd, utilisé comme comparateur dans l'essai IKEMA, est l'option de traitement la plus souvent utilisée au Canada en troisième intention. Les comparateurs pertinents dans le contexte d'un traitement de deuxième intention comprennent les combinaisons suivantes : lénalidomide et dexaméthasone; carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone (KRd); daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone (DRd), de même que daratumumab, bortézomib et dexaméthasone (DvD). En l'absence de données probantes directes comparant le schéma IsaKd à ces schémas (et à d'autres), le promoteur a soumis cinq comparaisons de traitement indirectes (CTI), soit une

métaanalyse en réseau (MA) et quatre comparaisons indirectes deux à deux ajustées (CIA) afin d'estimer l'efficacité relative des traitements. Le CEEP a discuté de l'incertitude associée aux résultats découlant des limites liées à l'hétérogénéité, en particulier les CIA non ancrées. Par conséquent, le Comité n'est pas en mesure de rendre des conclusions quant à l'efficacité relative du schéma IsaKd par rapport aux autres comparateurs pertinents. Le promoteur n'a pas présenté de données probantes indirectes permettant de mieux évaluer la QVLS et l'innocuité du schéma IsaKd par comparaison avec d'autres traitements pertinents.

Contexte

L'isatuximab s'administre par perfusion intraveineuse à une dose de 10 mg/kg, en combinaison avec le schéma Kd. Santé Canada a autorisé l'emploi de ce schéma dans le traitement du MM récidivant ou réfractaire chez le patient adulte ayant déjà reçu un à trois traitements. L'isatuximab est un AcM qui se lie à un épitope extracellulaire spécifique sur la molécule CD38, déclenchant ainsi plusieurs mécanismes menant à la mort des cellules tumorales qui expriment cette molécule. CD38 est une glycoprotéine transmembranaire dotée d'une activité ectoenzymatique, qui est exprimée par les cellules sanguines tumorales, ainsi que d'autres types de cellules et de tissus. Chaque cycle d'administration du schéma IsaKd dure 28 jours. L'isatuximab est administré une fois par semaine durant le 1^{er} cycle (jours 1, 8, 15 et 22), puis toutes les deux semaines à partir du 2^e cycle. Le traitement devrait être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'atteinte d'effets toxiques inacceptables.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'analyse d'un essai clinique randomisé, de phase III, en mode ouvert et toujours en cours, mené chez des patients atteints de MM récidivant ou réfractaire;
- les points de vue des patients, recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients : Myélome Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du MM;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens, dont le Canadian Myeloma Research Group et le Comité consultatif sur les médicaments (CCM) en hématologie d'Action Cancer Ontario (qui fait partie de Santé Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Myélome Canada a fourni des commentaires de la part de patients dans le cadre de cet examen de l'ACMTS. Fondée en 2005, Myélome Canada est le seul organisme de bienfaisance national créé par et pour les Canadiens touchés par le MM. L'organisme est motivé par la volonté d'améliorer la vie des personnes atteintes de cette maladie. Les commentaires des patients ont été recueillis au moyen d'un sondage, accessible par courriel et sur les médias sociaux entre le 22 avril et le 9 mai 2021. Au total, 208 personnes atteintes de myélome ont répondu au sondage.

La plupart des patients interrogés mettent en avant l'importance capitale d'avoir accès à un traitement efficace et de pouvoir maîtriser des symptômes tels que les infections, les problèmes rénaux, la mobilité, la neuropathie et la fatigue. Les patients décrivent les répercussions sur leur capacité d'exécution d'activités quotidiennes comme le travail, les déplacements et l'activité physique. Ils recherchent de nouvelles options de traitement efficaces qui amélioreraient la QV, offriraient des bienfaits optimaux sans entraîner d'effets secondaires invalidants, réduiraient le nombre de visites à l'hôpital et prolongeraient la rémission le plus longtemps possible à défaut de permettre la guérison. Le groupe de patients a insisté sur l'importance de recevoir de l'information sur les traitements émergents et d'avoir accès à ces traitements en temps opportun.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les patients ont besoin de nouveaux traitements contre le MM qui améliorent la maîtrise de la maladie et présentent moins d'effets toxiques. Ces besoins non comblés sont particulièrement ressentis par les patients dont le MM est réfractaire à certaines classes de médicaments, comme les immunomodulateurs (légalidomide) ou les inhibiteurs du protéasome (bortézomib), et qui obtiennent généralement de mauvais résultats.

L'isatuximab devrait être combiné à d'autres médicaments dotés de mécanismes d'action et de profils de toxicité distincts et pouvant être utilisés sans égard au nombre de traitements déjà administrés. Chez les patients ayant déjà reçu un traitement, un schéma contenant de l'isatuximab pourrait s'avérer particulièrement utile lorsque le traitement reçu n'était pas un AcM anti-CD38. On ignore en revanche si les patients déjà traités par un AcM anti-CD38 en tireraient des bienfaits.

Il n'existe pas de méthode établie pour déterminer chez quels patients le traitement aurait le plus ou le moins d'effets bénéfiques. Un allongement de la SSP, ainsi que des effets toxiques et une QV acceptables seraient considérés comme une réponse au traitement significative sur le plan clinique. La réponse devrait être évaluée avant chaque cycle de traitement, et la progression de la maladie ou des effets toxiques inacceptables devrait justifier l'arrêt du traitement.

Groupes de cliniciens

Les commentaires ont été soumis par le Canadian Myeloma Research Group et le Comité consultatif sur les médicaments (CCM) en hématologie de Santé Ontario-Action Cancer

Ontario. Les commentaires fournis par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre du présent examen et ceux des groupes de cliniciens ne diffèrent pas notablement. Les groupes de cliniciens n'ont pas expressément évoqué leurs propres expériences de l'utilisation du schéma IsaKd, mais ils croient en l'utilité d'un tel schéma chez les patients qui subissent une récurrence ou dont la maladie évolue au cours d'un traitement par le lénalidomide ou le bortézomib.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes publics d'assurance médicaments ont soulevé des questions à traiter liées à la mise en œuvre dans les provinces et les territoires, comme l'amorce et la prescription du traitement, la généralisabilité, l'algorithme de financement, la prestation des soins et les aspects systémique et économique. Après un examen des données probantes de l'essai IKEMA et d'autres considérations d'ordre clinique, y compris les commentaires des cliniciens experts, le CEEP a formulé les réponses suivantes aux questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments, présentées au tableau 3.

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Considérations de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
L'essai IKEMA a inclus des patients ayant déjà reçu un à trois traitements. L'admissibilité à l'isatuximab devrait-elle être conforme à celle de l'essai?	Le CEEP et les cliniciens experts estiment que, bien que l'essai IKEMA ait exclu les patients ayant déjà reçu plus de trois traitements, rien ne justifie que les patients qui répondent aux critères d'admissibilité n'aient pas accès au schéma IsaKd, à condition qu'ils n'aient pas été précédemment traités par un AcM anti-CD38. Selon le CEEP, il sera important de réexaminer ces critères au fur et à mesure que de nouveaux traitements s'ajouteront au paysage thérapeutique du MM et qu'on envisagera la possibilité d'administrer le schéma IsaKd plus tard dans la séquence des traitements.
Les patients dont le risque cytogénétique est élevé présentent-ils une réponse distincte au traitement par le schéma IsaKd et doivent-ils être traités différemment?	Le CEEP et les cliniciens experts estiment que les patients dont le risque cytogénétique est élevé n'obtiennent pas de réponse différente au traitement par le schéma IsaKd et ne devraient donc pas être traités différemment.
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
On note un intérêt croissant envers le recours à une administration hebdomadaire du carfilzomib. Peut-on généraliser les données de l'essai IKEMA en vue d'utiliser l'isatuximab en combinaison avec l'administration hebdomadaire du schéma Kd?	Les cliniciens experts notent que l'administration hebdomadaire du carfilzomib est déjà utilisée chez certains patients, et qu'elle est étayée par des données probantes. Une administration hebdomadaire peut s'avérer profitable pour les patients et pour le système de soins de santé, car elle réduit la quantité de médicaments utilisés et le temps au fauteuil. On pourrait donc envisager l'administration hebdomadaire du carfilzomib, en combinaison avec le schéma IsaKd.
Si l'on doit interrompre l'administration de l'un des composants du schéma thérapeutique (p. ex. le carfilzomib ou la dexaméthasone), faut-il arrêter le traitement purement et simplement?	Le CEEP précise qu'en cas d'arrêt nécessaire de l'un des composants du schéma IsaKd, il n'y a aucune raison d'interrompre l'administration des autres composants du traitement, comme cela était permis dans l'essai IKEMA.

Considérations de mise en œuvre	Réponse
Généralisabilité	
<p>Les patients suivants devraient-ils être admissibles au traitement par le schéma IsaKd :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ceux dont l'IF ECOG est égal ou supérieur à 2; • ceux atteints d'un MM primaire réfractaire; • ceux présentant une maladie mesurable caractérisée par la production de chaînes légères libres sériques uniquement; • ceux atteints d'une amylose confirmée? 	<p>L'essai IKEMA a recruté des patients ayant un IF ECOG ≤ 2. Étant donné le lien possible entre l'IF et la maladie sous-jacente, on s'attend à une amélioration de l'IF après le début du traitement chez certains patients. Par conséquent, on peut envisager d'administrer le schéma IsaKd aux patients ayant un IF ECOG > 2, mais il est préférable de s'en remettre au jugement du clinicien traitant.</p> <p>L'essai IKEMA a exclu les patients atteints de MM primaire réfractaire, d'une maladie mesurable caractérisée par la production de chaînes légères libres sériques uniquement et d'une amylose connue concomitante. Le CEEP et les cliniciens experts conviennent que ces patients sont susceptibles de tirer des bienfaits d'un traitement par le schéma IsaKd et devraient donc être admissibles au traitement.</p>
<p>Devrait-on autoriser l'ajout de l'isatuximab pendant une durée limitée au schéma Kd au cours de son administration à des patients dont la maladie n'a pas encore progressé?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts estiment que l'on devrait autoriser l'ajout de l'isatuximab à un schéma Kd en cours lorsque la maladie n'a pas progressé à condition que le patient remplisse tous les autres critères d'admissibilité.</p>
Algorithme de financement	
<p>Quels médicaments devrait-on privilégier, et dans quels cas (ou dans quelle séquence d'administration)? Le schéma DRd ou DVd en deuxième intention par rapport au schéma IsaKd en deuxième intention; le schéma IsaKd en deuxième intention par rapport au schéma IsaPd en troisième intention?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quelles données probantes nous renseignent sur la séquence d'administration de l'isatuximab et du daratumumab? • Quelles données probantes nous renseignent sur la séquence d'administration du schéma IsaKd par rapport au schéma IsaPd? 	<p>Administration en deuxième intention du schéma DRd ou DVd par rapport au schéma IsaKd :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP et les cliniciens experts indiquent que le choix du schéma à privilégier dépend des traitements déjà administrés. Si la maladie a évolué pendant un traitement de première intention à base de lénalidomide, les schémas IsaKd et DVd sont alors des options possibles. <p>Administration du schéma IsaKd en deuxième intention par rapport au schéma IsaPd en troisième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP et les cliniciens experts estiment qu'il est préférable d'administrer un AcM anti-CD38 dès que possible et qu'il vaut mieux, par conséquent, utiliser le schéma IsaKd en deuxième intention plutôt que le schéma IsaPd en troisième intention chez les patients qui n'ont pas reçu d'AcM anti-CD38. <p>Données probantes disponibles pour déterminer la séquence d'administration de l'isatuximab et du daratumumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP et les cliniciens experts font état du manque de données probantes sur lesquelles s'appuyer pour déterminer la séquence d'administration de l'isatuximab et du daratumumab. <p>Données probantes sur lesquelles s'appuyer pour déterminer la séquence d'administration du schéma IsaKd ou IsaPd :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon le CEEP et les cliniciens experts, il n'existe pas actuellement de données probantes permettant de déterminer la séquence d'administration des schémas IsaKd et IsaPd.

Considérations de mise en œuvre	Réponse
<p>L'isatuximab est administré en perfusion intraveineuse prolongée, conformément à la monographie de produit. On espère que l'essai clinique en cours et l'émergence possible de nouvelles données permettront de déterminer s'il est possible de réduire la durée de la perfusion (30 minutes) si les doses antérieures ont été tolérées. Peut-on administrer l'isatuximab en perfusion rapide afin de minimiser l'utilisation des ressources et d'accroître la commodité pour les patients?</p>	<p>En l'absence de données sur l'innocuité de l'administration de l'isatuximab par perfusion rapide, le CEEP ne recommande pas cette méthode.</p>
Prestation de soins	
<p>Autres commentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'isatuximab est offert en flacons de 100 mg/5 ml et de 500 mg/25 ml. La solution inutilisée dans un flacon doit être jetée, ce qui permet difficilement d'utiliser un même flacon pour plusieurs patients. • La combinaison du carfilzomib et de l'isatuximab doit être préparée, ce qui augmenterait la charge de travail du personnel des pharmacies par rapport à d'autres comparateurs. La reconstitution de la solution de carfilzomib est chronophage et minutieuse. L'administration hebdomadaire du carfilzomib pourrait donc réduire la charge de travail du personnel des pharmacies. 	<p>Le CEEP prend note des problèmes liés à la prestation des soins recensés par les régimes d'assurance médicaments.</p>
Aspects systémique et économique	
<p>Autres commentaires (réponse non requise) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Préoccupations concernant l'impact budgétaire prévu et la durabilité <ul style="list-style-type: none"> ◦ Dans le scénario intégrant le nouveau médicament, on a estimé le coût de l'isatuximab à 11 363 785 \$ la première année, à 22 893 854 \$ la deuxième année et à 43 663 841 \$ la troisième année. L'impact budgétaire correspondant pour le schéma IsaKd serait donc, selon les calculs, de 12 912 347 \$ la première année, de 31 121 521 \$ la deuxième année et de 54 944 905 \$ la troisième année. • Confidentialité des prix négociés pour les comparateurs <p>Le prix du carfilzomib dans le cadre des schémas Kd et KRd est confidentiel.</p>	<p>Le CEEP prend acte de l'impact budgétaire substantiel associé au schéma IsaKd et souligne la nécessité de le limiter en tant que condition de remboursement et d'obtenir des réductions de prix conséquentes afin d'améliorer le rapport coût/efficacité du traitement.</p> <p>Compte tenu de l'ampleur des réductions de prix requises, le Comité ajoute qu'il est peu probable que les prix négociés modifient la portée des conclusions dégagées.</p>

AcM = anticorps monoclonal; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); DRd = daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone; DVd = daratumumab, bortézomib et dexaméthasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IsaKd = isatuximab, carfilzomib et dexaméthasone; IsaPd = isatuximab, pomalidomide et dexaméthasone; Kd = carfilzomib et dexaméthasone; KRd = carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone; MM = myélome multiple.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique de l'ACMTS porte sur quatre rapports concernant un essai pivot (IKEMA). Aucune autre étude n'a été recensée à partir de la documentation. L'étude IKEMA est un essai clinique randomisé ouvert, en cours, financé par le promoteur et mené à l'échelle mondiale (y compris dans plusieurs centres au Canada). Au cours de l'essai, 302 patients adultes (> 18 ans) atteints de MM récidivant ou réfractaire et ayant déjà reçu un à trois traitements ont été répartis au hasard selon un rapport de 3:2 dans deux groupes, l'un recevant le schéma IsaKd et l'autre, le schéma Kd. Les patients du groupe IsaKd ont reçu les trois médicaments suivants en combinaison : isatuximab à 10 mg/kg par perfusion intraveineuse sur des cycles de 28 jours (chaque semaine au cours du premier cycle, puis toutes les deux semaines lors des cycles suivants); carfilzomib à 20 mg/m² les jours 1 et 2, puis à 56 mg/m² par voie intraveineuse les jours 8, 9, 15 et 16 du cycle 1 et les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles suivants, et dexaméthasone à 20 mg deux fois par semaine. Les patients du groupe Kd ont reçu du carfilzomib et de la dexaméthasone selon les mêmes schémas posologiques. Les traitements ont été poursuivis jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou leur arrêt par le patient. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du nombre de traitements antérieurs (1 ou > 1) et du stade du MM établi à partir de l'International Staging System (ISS) révisé (stade I, II, III ou non classé).

Le critère d'évaluation principal de l'essai IKEMA est la SSP, et les principaux critères d'évaluation secondaires sont le taux de réponse objective (TRO), une très bonne réponse partielle (TBRP) ou une meilleure réponse, la durée de la réponse, le temps écoulé avant la première réponse, l'absence de MRM chez les patients obtenant une TBRP ou une meilleure réponse, ainsi que le taux de réponse complète (RC) et la SG. La SSP, le TRO, la TBRP ou meilleure réponse, ainsi que l'absence de MRM chez les patients ayant obtenu au moins une TBRP ont été inclus dans l'analyse statistique hiérarchique. La QVLS a été évaluée en tant que résultat exploratoire. Les résultats présentés dans ce rapport proviennent d'une analyse intermédiaire planifiée qui a eu lieu après la survenue de 103 événements de progression de la maladie (ce qui correspond à une fraction d'information de 65 %). Les résultats de l'analyse finale, y compris ceux sur la SG, ne sont pas attendus avant 2023. Les effets néfastes, dont les EI, les EIG et les EI d'intérêt particulier, ont également été mesurés et signalés.

Les patients étaient âgés en moyenne de 63,1 ans (écart type [ÉT] de 9,9), 56 % étaient des hommes et 70,9 % étaient des Blancs. Au moment du diagnostic, le sous-type d'immunoglobuline (Ig) le plus fréquent était l'IgG (67,9 %), suivi de l'IgA (22,8 %), ce qui correspond aux fréquences observées au début de l'étude (respectivement 69,9 % et 22,5 %). Le stade le plus courant du MM selon l'ISS au début de l'étude était le stade I (53,0 %), suivi du stade II (31,1 %) et du stade III (15,2 %). La maladie était récidivante chez 28,5 % des patients, et elle était récidivante ou réfractaire chez 71,5 % d'entre eux. Le nombre moyen de schémas antérieurs administrés était de 3,2 (ÉT de 1,7) et le nombre d'intentions de traitements précédentes était de 1,8 (ÉT de 0,8). Le MM était le plus souvent réfractaire aux iMiD (45,0 % des patients), puis aux IP (33,1 %) ou aux deux (20,5 %).

Efficacité

La SSP est le critère d'évaluation principal de l'essai IKEMA, et au moment de l'analyse intermédiaire (suivi médian de 20,73 mois), la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans

le groupe IsaKd et elle était de 19,15 mois (IC à 95 % de 15,77 à non calculable) dans le groupe Kd; le RRI stratifié étant de 0,531 (IC à 99 % de 0,318 à 0,889) et la valeur p de 0,0007 d'après un test de Mantel-Haenszel stratifié. On rapporte la survenue d'un événement lié à la SSP chez 26,8 % des patients du groupe IsaKd et 44,7 % de ceux du groupe Kd. Les résultats des analyses de sensibilité portant sur le principal critère d'évaluation concordent avec ceux de l'analyse primaire, et les résultats des analyses planifiées par sous-groupes sont comparables dans les divers sous-groupes revêtant un intérêt dans le cadre de la présente revue.

La SG sera évaluée à la fin de l'étude, et on ne disposait d'aucune donnée sur la SG médiane au moment de l'analyse intermédiaire.

La QVLS a été évaluée à l'aide des questionnaires de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (EORTC) à 30 questions et à 20 questions, et du questionnaire EQ-5D à 5 dimensions. L'interprétation des données sur la QVLS est limitée par le nombre important d'abandons de l'étude au fil du temps, mais on note en général peu de changements des scores de QVLS mesurés à l'aide des questionnaires EORTC dans le groupe IsaKd, par rapport au début de l'étude, et des augmentations numériques dans le groupe Kd, les augmentations indiquant une amélioration de la QVLS.

Le TRO a été évalué chez tous les sujets ayant obtenu une réponse (réponse complète stricte [RCs], RC, TBRP ou réponse partielle [RP]) et chez les patients ayant obtenu une TBRP ou une meilleure réponse. La RCs a été définie comme l'obtention d'une RC associée à une normalisation du rapport des chaînes légères libres sériques en l'absence de détection de plasmocytes médullaires par immunohistochimie ou immunofluorescence. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse était de 86,6 % dans le groupe IsaKd et de 82,9 % dans le groupe Kd, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,1930$). Comme il s'agissait du deuxième paramètre dans l'analyse statistique hiérarchique, les paramètres suivants n'ont pas été analysés, même si le promoteur a poursuivi les analyses et rapporté les valeurs de p à des fins descriptives. Le pourcentage de patients ayant obtenu une TBRP ou une meilleure réponse était de 72,6 % dans le groupe IsaKd et de 56,1 % dans le groupe Kd. Aucun patient n'a présenté de RCs, mais 39,7 % dans le groupe IsaKd et 27,6 % dans le groupe Kd ont présenté une RC, tandis que 33,0 % dans le groupe IsaKd et 28,5 % dans le groupe Kd ont obtenu une TBRP. On n'a pas détecté de MRM chez 29,6 % des patients dans le groupe IsaKd et 13,0 % du groupe Kd.

La durée de réponse médiane a été calculée à partir des données acquises auprès de 155 patients dans le groupe IsaKd et de 102 patients dans le groupe Kd. Elle n'avait encore été atteinte dans aucun des groupes de traitement au moment de l'analyse et le RRI était de 0,425 (IC à 95 % de 0,269 à 0,672). Le temps médian écoulé avant la première réponse au traitement était de 1,08 mois (IC à 95 % de 1,05 à 1,12) dans le groupe IsaKd et de 1,12 mois (IC à 95 % de 1,05 à 1,18) dans le groupe Kd, avec un RRI stratifié de 1,143 (IC à 95 % de 0,888 à 1,471).

Innocuité

Des EI sont survenus dans les deux groupes, répartis comme suit : au moins un EI chez 97,2 % des patients dans le groupe IsaKd et 95,9 % dans le groupe Kd, au moins un EI de grade 3 ou plus chez 76,8 % des patients dans le groupe IsaKd et 67,2 % dans le groupe Kd, et un EI de grade 5 chez 3,4 % des patients dans le groupe IsaKd et 3,3 % dans le groupe Kd. L'EI le plus fréquent a été la réaction liée à la perfusion (44,6 % des patients dans le groupe IsaKd

et 3,3 % dans le groupe Kd). Parmi les autres EI courants (IsaKd et Kd), citons l'hypertension (36,7 % et 31,1 %), la diarrhée (36,2 % et 28,7 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (36,2 % et 23,8 %), la fatigue (28,2 % et 18,9 %) et la dyspnée (27,7 % et 21,3 %). Les EI de grade 3 ou plus signalés le plus souvent (IsaKd et Kd) ont été l'hypertension (20,3 % et 19,7 %) et la pneumonie (16,4 % et 12,3 %).

Des EIG se sont produits chez 59,3 % des patients du groupe IsaKd et chez 57,4 % de ceux du groupe Kd; le plus fréquent étant la pneumonie (18,1 % avec IsaKd et 11,5 % avec Kd).

On note également que 8,5 % des patients dans le groupe IsaKd et 13,9 % dans le groupe Kd ont présenté un EI ayant mené à l'arrêt définitif du traitement. Un patient a dû cesser le traitement par l'isatuximab à cause d'un EI.

Parmi les effets néfastes notables, on rapporte des infections des voies respiratoires chez 83,1 % des patients dans le groupe IsaKd (grade 3 ou plus : 32,2 %) et 73,8 % dans le groupe Kd (grade 3 ou plus : 23,8 %). On signale également des troubles cardiaques chez 7,3 % des patients dans le groupe IsaKd et 5,7 % dans le groupe Kd; un second cancer primitif qui était soit une tumeur solide non cutanée chez 2,8 % des patients dans le groupe IsaKd et 3,3 % dans le groupe Kd, soit une tumeur solide cutanée chez 5,1 % dans le groupe IsaKd et 2,5 % dans le groupe Kd. On ne rapporte aucune hémopathie maligne. Les résultats font aussi état de cas de neutropénie chez 54,8 % des patients du groupe IsaKd (grade 3 ou plus : 19,2 %) et 43,4 % du groupe Kd (grade 3 ou plus : 7,4 %), ainsi que de thrombopénie chez 94,4 % des patients du groupe IsaKd (grade 3 ou plus : 29,9 %) et 87,7 % du groupe Kd (grade 3 ou plus : 23,8 %).

Évaluation critique

L'étude IKEMA est un essai ouvert dont les résultats, en particulier ceux rapportés par les patients comme la QVLS et le signalement des effets indésirables, pourraient avoir été faussés à cause de l'absence d'insu. La réponse au traitement a été évaluée par un comité d'examen indépendant à l'insu; il est donc peu probable que cette évaluation ait été influencée par l'absence d'insu de l'essai.

Les résultats de l'essai proviennent d'une analyse intermédiaire planifiée, réalisée dès l'atteinte d'une fraction d'information de 65 %, ce qui peut surestimer l'effet principal relatif à la SSP. Cependant, compte tenu de la différence statistiquement et cliniquement significative observée entre les groupes sur le plan de la SSP, il est peu probable que le risque de surestimation ait modifié les conclusions de l'essai.

Une analyse hiérarchique a été utilisée pour contrôler la multiplicité, mais en raison de l'échec précoce de cette analyse, seuls le critère d'évaluation principal et le premier critère d'évaluation secondaire ont pu être analysés de manière statistique. Pour plusieurs des critères d'évaluation, il n'a donc pas été possible de déterminer s'il existait des différences entre les groupes. Comme la QVLS ne faisait pas partie des paramètres inclus dans l'analyse hiérarchique, elle n'a pas été soumise aux analyses statistiques et on ne peut donc tirer aucune conclusion quant à l'existence de différences entre les groupes.

Les cliniciens experts notent que les patients inclus dans l'essai IKEMA avaient environ 10 ans de moins et présentaient un meilleur IF ECOG que ceux atteints de MM traités dans la pratique clinique, ce qui est souvent le cas dans les essais cliniques qui ont tendance à recruter des patients plus jeunes et en meilleure santé. Hormis ces différences, les

caractéristiques initiales et les schémas thérapeutiques utilisés dans l'essai sont conformes à ce que l'on s'attendrait à voir dans la pratique clinique canadienne.

Comparaisons indirectes

Description des études

Le promoteur a procédé à plusieurs CTI incluant des MA à effets fixes et des CIA. Une revue systématique et une évaluation de la faisabilité ont été effectuées afin de déterminer les études à inclure dans les CTI. En tenant compte de ces éléments, il a été déterminé qu'il était possible de réaliser une MA regroupant 8 études (■■■■) dans un réseau connecté incorporant le traitement par le schéma IsaKd et quatre CIA distinctes se fondant sur les données individuelles tirées de l'essai IKEMA et un condensé des données provenant de deux études. ■■■■

Efficacité



Innocuité

■■■■

Évaluation critique

Les populations des essais incluses dans la MA étaient relativement homogènes sur le plan de l'âge, de l'IF ECOG, de l'ethnicité, de l'origine ethnique et du sexe. Cependant, les cliniciens experts ont exprimé des préoccupations quant à l'hétérogénéité des traitements antérieurs reçus. Plus précisément, l'utilisation antérieure de lénalidomide constitue probablement un important modificateur d'effet, qui diffère entre les essais et augmente considérablement l'incertitude associée aux résultats obtenus. On note en outre que les études incluses dans la MA ont été menées sur une longue période au cours de laquelle on a assisté à une évolution rapide des modalités de traitement du MM. La durée de ces essais peut donc introduire un biais supplémentaire dans les comparaisons examinées dans la MA. Compte tenu de la petite taille du réseau, seul un modèle à effets fixes a pu être estimé, ce qui limite la capacité de détecter l'hétérogénéité ou d'en tenir compte. ■■■■

Dans les CIA, il est peu vraisemblable que tous les facteurs pronostiques et modificateurs d'effet aient été ajustés de manière adéquate, contrairement à l'hypothèse avancée. De façon générale, les caractéristiques initiales diffèrent entre les études, et la diversité des traitements antérieurs reçus peut agir comme modificateur d'effet important qui reflète les différences dans les soins administrés au cours de la longue période de déroulement des essais. L'un des cliniciens experts fait remarquer que l'utilisation antérieure de lénalidomide, en particulier, est un modificateur d'effet probable, tout comme l'est généralement l'administration d'un traitement antérieur. Quant au choix des facteurs d'appariement, il se base sur l'opinion d'un expert interne (plutôt que sur l'avis de cliniciens experts interrogés par sondage) et sur la disponibilité et l'exhaustivité des données des essais (ce qui n'est pas conforme aux directives

de l'unité de soutien pour l'orientation des décisions du National Institute for Health and Care Excellence qui recommandent de déterminer les facteurs importants dans les données).

Les tailles d'échantillons efficaces rapportées ainsi que l'asymétrie et les valeurs aberrantes apparentes observées dans les distributions des poids donnent à penser qu'un petit sous-ensemble de patients de l'essai IKEMA pourrait avoir fortement influencé les résultats. La généralisabilité peut aussi s'avérer problématique en raison de la petite taille de l'échantillon obtenue après les exclusions et l'appariement, car il est peu probable que les patients composant cet échantillon et l'échantillon pondéré soient représentatifs de l'ensemble de la population de patients.

Données probantes économiques

Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant déjà reçu un à trois traitements
Traitement	IsaKd
Prix indiqué	Isatuximab, 6 ml (100 mg/5 ml), injection intraveineuse : 757,90 \$ Isatuximab, 30 ml (500 mg/25 ml), injection intraveineuse : 3 789,49 \$
Cout du traitement	Le cout du traitement par le schéma IsaKd calculé par le promoteur (ce qui comprend les frais d'administration, l'intensité de dose relative et le gaspillage) est de 36 569 \$ pour le premier cycle de 28 jours et de 29 023 \$ pour les cycles suivants.
Comparateur	Kd
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (37 ans)
Principale source de données	Essai clinique randomisé IKEMA

Aspect	Description
<p>Principales limites</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le promoteur suppose une durée de survie médiane au traitement par le schéma IsaKd de 10 ans et la survie de 10 % de la cohorte après 30 ans, lorsque les patients seraient âgés de plus de 90 ans. Cette hypothèse implique que le traitement par le schéma IsaKd procure des gains de survie (années de vie) substantiels par rapport au schéma Kd. Or, les essais cliniques ne montrent pas un tel avantage sur le plan de la SG, et les données de l'essai IKEMA à cet égard sont préliminaires. L'hypothèse d'un avantage sur la SG non corroborée par des données probantes s'avère problématique en raison de l'incidence potentielle des traitements administrés après la progression de la maladie, dont le modèle du promoteur ne tient pas compte. Les cliniciens experts indiquent que la SG au traitement par le schéma IsaKd, selon le modèle du promoteur, semble peu plausible d'un point de vue clinique d'après les données canadiennes. • Les comparateurs de traitement pertinents (p. ex. DVd) ne sont pas inclus dans le scénario de référence du promoteur. L'efficacité comparative du schéma IsaKd et des comparateurs pertinents est très incertaine, en raison du manque d'essais comparatifs directs et des limites des CTI du promoteur. • Le modèle manque de souplesse pour évaluer le rapport cout/efficacité en fonction de l'intention de traitement (p. ex., deuxième intention, troisième intention ou au-delà) ou du type de traitement antérieur, ainsi que des sous-groupes pertinents (p. ex., patients admissibles ou non admissibles à une greffe). L'hétérogénéité considérable entre ces sous-groupes en ce qui a trait aux comparateurs et au pronostic accentue l'incertitude associée à l'analyse. • L'extrapolation du temps écoulé avant l'arrêt du traitement n'est pas de validité apparente, car le modèle du promoteur prévoit que les patients ayant reçu le schéma IsaKd sont toujours indemnes de maladie plusieurs années après l'arrêt de tous les traitements, ce qui, d'après les cliniciens experts, est improbable. • Le promoteur suppose qu'en l'absence de progression de la maladie, les patients suivant un traitement actif jouissent d'une meilleure QV que ceux qui arrêtent le traitement. Cette hypothèse est contestable, car l'évaluation des valeurs d'utilité au moment de l'arrêt du traitement peut ne prendre en compte que les EI aigus et non chroniques. Le modèle du promoteur fait abstraction de l'incidence des différents types de progression de la maladie (p. ex. sérologique, clinique) et des effets des traitements ultérieurs sur la QV (la valeur d'utilité pouvant être différente chez les patients qui reçoivent un traitement ultérieur par rapport à ceux qui n'en reçoivent pas). • Le promoteur a recours à l'intensité de dose relative pour réduire le cout des médicaments, ce qui suppose l'existence d'un lien direct entre ces deux paramètres. Par exemple, le report de l'administration du traitement peut réduire l'intensité de dose relative, mais pas les couts globaux si un retour au schéma posologique recommandé après l'essai est nécessaire. De même, le lien entre l'intensité de dose relative et l'arrêt du traitement n'est pas clair, car une dose oubliée pourrait être comptée deux fois dans la réduction des couts. • L'incidence des EI sur le RCED est entachée d'une forte incertitude, car le modèle ne rend compte que des couts liés aux EI de grade 3 ou plus survenus chez au moins 5 % des participants à l'essai IKEMA, ce qui peut sous-estimer l'incidence des EI rares et fait abstraction des EI que les cliniciens considèrent comme importants. Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle chaque EI ne se produirait qu'une seule fois au cours de l'horizon temporel de l'analyse de 37 ans n'est pas valide. Le promoteur a supposé que les valeurs d'utilité associées aux états de santé rendent compte des effets sur la QV, ce qui est improbable et peut ne pas expliquer les différences observées au chapitre des EI entre les traitements. • Le promoteur présume que tous les patients recevront des traitements après la progression de la maladie, ce qui est peu vraisemblable d'après les cliniciens experts. Il considère également que l'administration de traitements ultérieurs n'a de répercussions que sur les couts sans prendre en compte l'incidence de ces traitements sur la SG.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Compte tenu des limites de la modélisation choisie et du manque de données de comparaison informatives avec la plupart des comparateurs pertinents, le rapport cout/efficacité du schéma IsaKd est très incertain. • L'ACMTS a entrepris une réanalyse exploratoire visant à apporter des corrections au modèle du promoteur à partir des meilleures données probantes disponibles, mais les limites susmentionnées compromettent la validité et l'interprétation des résultats. Compte tenu de ces limites, l'ACMTS n'est pas en mesure de corriger des éléments tels que l'exclusion de comparateurs moins chers, le manque de clarté dans le codage du modèle et les hypothèses des risques proportionnels présumés. Pour ces raisons, il est probable que la réanalyse de l'ACMTS sous-estime le véritable RCED du schéma IsaKd. • Dans sa réanalyse, l'ACMTS a apporté les modifications suivantes au modèle soumis : correction du prix du bortézomib, choix d'autres distributions paramétriques pour la SG, utilisation du RRI de la SSP tiré de l'essai IKEMA pour modéliser l'association entre les schémas IsaKd et Kd, examen de l'hypothèse d'une corrélation entre la SSP et le temps écoulé avant l'arrêt du traitement, révision des valeurs d'utilité associées à la SSP, y compris les valeurs de désutilité et analyse de l'hypothèse selon laquelle tous les patients reçoivent la dose complète de tous les médicaments. L'ACMTS n'est toutefois pas en mesure de pallier les limites concernant la modélisation choisie, le manque de données cliniques comparatives directes pour d'autres comparateurs pertinents, le rapport cout/efficacité du schéma IsaKd dans les sous-groupes de patients pertinents, ni l'incertitude associée à l'administration de traitements après la progression de la maladie. • Par rapport au schéma Kd, le RCED du schéma IsaKd est de 1 588 632 \$ par AVAQ, ce qui est particulièrement sensible à l'extrapolation des données préliminaires de l'essai IKEMA sur la SG. Les résultats de la réanalyse ne doivent être considérés que comme exploratoires compte tenu des limites susmentionnées. En raison du coût élevé du carfilzomib, le schéma IsaKd n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ même en réduisant le prix de l'isatuximab de 100 %. Pour qu'il soit considéré comme rentable à ce seuil, il faudrait réduire le prix de l'isatuximab de 100 % et celui du carfilzomib, de 61 %.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DVd = daratumumab, bortézomib et dexaméthasone; EI = effet indésirable; IsaKd = isatuximab, carfilzomib et dexaméthasone; Kd = carfilzomib et dexaméthasone; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression.

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : incertitude relative au nombre de patients admissibles au traitement par le schéma IsaKd, exclusion de certains comparateurs pertinents, incertitude concernant l'adoption du schéma IsaKd par le marché, utilisation inappropriée de l'intensité de dose relative pour réduire le coût des médicaments, durée incertaine du traitement et décalage entre le modèle pharmacoéconomique soumis par le promoteur et l'analyse d'impact budgétaire pour certains paramètres. Dans sa réanalyse, l'ACMTS a ajusté l'intensité de dose relative pour tous les médicaments à 100 % et a modifié les éléments d'entrée pour qu'ils concordent, dans la mesure du possible, avec le modèle pharmacoéconomique.

D'après la réanalyse, l'impact budgétaire de l'introduction du schéma IsaKd dans le traitement du MM récidivant ou réfractaire serait de 15 780 928 \$ la première année, de 36 288 445 \$ la deuxième année et de 65 035 119 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire total sur trois ans de 117 104 492 \$. L'impact budgétaire estimé est sensible à la prévalence du MM, à l'adoption du schéma IsaKd par le marché et à la durée du traitement.

Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan, Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, 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 1^{er} décembre 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.