

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

idécabtagène vicleucel (Abecma)

Indication : Dans le traitement du myélome multiple chez l'adulte ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, notamment un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et n'ayant pas répondu au dernier traitement.

Promoteur : Celgene, une filiale Bristol Myers Squibb

Recommandation finale : Ne pas rembourser

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'un tribunal 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'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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Abecma?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Abecma dans le traitement du myélome multiple.

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

Des données probantes issues d'un essai clinique laissent entendre qu'Abecma serait associé à une amélioration du taux de réponse chez les patients atteints de myélome multiple ayant reçu de nombreux traitements. Aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne les autres critères d'évaluation importants, notamment la durée de réponse, la survie globale, la survie sans progression et la qualité de vie.

Les patients soulignent un besoin de traitements qui pourraient prolonger la rémission, améliorer la qualité de vie et atténuer les symptômes (fatigue), et qui s'accompagneraient de moins d'effets secondaires. On ignore si Abecma répond à ce besoin.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le myélome multiple?

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes (les globules blancs qui fabriquent les immunoglobulines) représentant entre 10 % et 15 % de tous les cancers du sang; il est plus fréquent chez les personnes âgées. Les traitements initiaux sont inefficaces chez beaucoup de patients, qui rechutent et doivent alors subir plusieurs régimes de traitement.

Besoins non comblés en contexte de myélome multiple

Seules quelques options de traitement s'offrent aux patients atteints de myélome multiple ayant reçu de nombreux traitements, dont l'espérance de vie est limitée. Il faut des traitements prolongeant la survie et améliorant la qualité de vie de ces personnes.

Combien coûte Abecma?

On s'attend à ce que le traitement par Abecma coûte environ 545 000 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'idécabtagène vicleucel dans le traitement du myélome multiple chez l'adulte ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, notamment un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et n'ayant pas répondu au dernier traitement.

Justification

Le CEEP s'est penché sur un essai clinique ouvert de phase II à un seul groupe (KarMMA, N = 140) portant sur l'idécabtagène vicleucel chez les patients atteints de myélome multiple réfractaire ou en rechute (MMRR). Après un suivi médian de 11,3 mois, le taux de réponse global (TRG) est de 81,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 68,6 à 90,7), et le taux de réponse complète (TRC) est de 35,2 % (IC à 95 % de 22,7 à 49,4) chez les patients ayant reçu la dose cible de 450×10^6 lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T). Bien que les résultats de l'essai KarMMA laissent entendre que le traitement par l'idécabtagène vicleucel serait associé à une amélioration du TRG et du TRC chez les patients atteints de MMRR, l'essai est associé à des limites importantes, plus particulièrement son devis à un seul groupe et l'absence de groupe témoin. Ces limites nourrissent le manque de confiance à l'égard des bienfaits observés par rapport à d'autres traitements et font peser une lourde incertitude sur les résultats. La durée de réponse (DR), le temps écoulé avant la progression, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) sont évalués à titre de critères d'évaluation secondaires, mais aucun de ces critères ne fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des analyses multiples. Les critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) sont déclarés dans une optique descriptive et ne peuvent être interprétés en raison de données manquantes. Dans les observations reçues par l'ACMTS, les patients font valoir un besoin de traitements efficaces qui prolongeraient la rémission, offriraient une maîtrise améliorée des symptômes et s'accompagneraient d'effets secondaires réduits et d'une qualité de vie améliorée. L'idécabtagène vicleucel offre à une population ayant reçu de nombreux traitements un traitement unique ultérieur. Le CEEP reconnaît le besoin médical à combler chez les patients atteints de MMRR ayant reçu trois classes de traitement; il n'arrive toutefois pas à déterminer si le traitement par l'idécabtagène vicleucel répondrait à ce besoin, en raison de limites dans la conception de l'essai et dans les analyses statistiques. Comme on dispose de données probantes limitées concernant les effets du traitement à long terme, on ignore si les réponses observées durant l'essai KarMMA se maintiendraient après 16 mois (date de fin de collecte de données, correspondant à un suivi médian de 11,3 mois).

Des données probantes indirectes comparant les résultats de l'essai KarMMA à des données probantes du monde réel laissent croire que l'idécabtagène vicleucel pourrait être associé à des améliorations sur le plan de la survie, du TRG et de la DR. Cependant, ces résultats doivent être interprétés à la lumière de limites méthodologiques comme le risque de biais associé aux différences inhérentes aux plans d'études entre les sources de données probantes utilisées dans ces comparaisons, qui ne peuvent être prises en compte statistiquement, l'effet potentiel de facteurs pronostiques et de modificateurs de l'effet qui

n'ont pas été mesurés ni pris en compte dans les modèles, et l'inclusion de comparateurs non pertinents, qui mine la généralisabilité des résultats.

Le prix indiqué est de 545 000 \$ la perfusion (dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T, intervalle thérapeutique de 275×10^6 à 520×10^6). L'ACMTS n'est pas en mesure d'estimer le rapport cout/efficacité of l'idécabtagène vicleucel en raison de l'absence d'information clinique comparative et de la proportion du bénéfice clinique attendu qui surviendrait au-delà de la période d'observation (plus de 94 % du gain d'années de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ] associé à l'idécabtagène vicleucel aurait lieu après un an).

Points de discussion

- L'idécabtagène vicleucel est un traitement complexe vorace en ressources. Il doit être précédé d'une chimiothérapie lymphodéplétive (CLD) par cyclophosphamide et fludarabine. Il se peut aussi qu'un traitement de transition soit nécessaire pour maîtriser la maladie entre la leucaphérèse et l'amorce de la CLD, à la discrétion du médecin.
- Étant donné l'absence de données probantes à long terme et le fait que l'essai pivot est un essai à un seul groupe, les données probantes cliniques et économiques comportent une grande incertitude. La population de l'essai KarMMa est surtout composée de patients dont la maladie est au stade avancé et qui ont reçu de nombreux traitements : le temps médian écoulé depuis le diagnostic est de six ans, et la médiane du nombre de régimes de traitement antérieurs est de six. Ainsi, les résultats de cet essai pourraient ne pas être généralisables à l'ensemble des patients atteints de MMRR ayant reçu trois classes de médicaments.
- L'idécabtagène vicleucel est associé à des effets indésirables fréquents, comme en fait état l'essai KarMMa. Les événements indésirables (EI) associés à un risque d'effets toxiques notables sont la neutropénie fébrile, la neurotoxicité (y compris un état de confusion et l'encéphalopathie) et le syndrome de libération de cytokines.
- Le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'avis qu'il existe un besoin à combler en raison des options très limitées qui s'offrent aux patients atteints de MMRR après la troisième et la quatrième intention; ils reconnaissent que l'idécabtagène vicleucel constitue un traitement unique ultérieur pour une population ayant reçu de nombreux traitements.
- Ce traitement complexe pourrait occasionner des difficultés et un fardeau financier importants, et l'accès n'est pas équitable pour les patients et les aidants qui doivent se rendre dans des centres loin de chez eux.
- On soulève des préoccupations éthiques associées au cout élevé de l'idécabtagène vicleucel, au nombre limité de centres qui seraient autorisés à administrer le traitement et aux obstacles géographiques à l'accès. On mentionne aussi des obstacles à la mise en œuvre du traitement lors de l'étude de la faisabilité de l'adoption. Les traitements par cellules CAR-T sont complexes, doivent être administrés dans des centres hautement spécialisés où l'on trouve une expertise en thérapies cellulaires, et pourraient ne pas être facilement accessibles à tous les patients au Canada. Les patients résidant dans des régions éloignées devront effectuer des séjours prolongés dans des centres spécialisés ou à proximité; pour recevoir le traitement, certains d'entre eux devront se reloger et se déplacer vers une autre province. Les frais de déplacement encourus par les patients

et leurs aidants et la nécessité de s'absenter du travail peuvent avoir des répercussions disproportionnées chez certaines populations. Le CEEP et les cliniciens experts conviennent aussi que certaines provinces n'ont pas la capacité d'évaluer l'admissibilité des patients au traitement par l'idécabtagène vicleucel, ce qui entraînera des frais importants pour les patients devant se déplacer à l'extérieur de leur province afin d'établir leur admissibilité.

- Il faudra des données d'essais comparatifs directs pour mitiger certaines des incertitudes soulevées dans le présent examen. Le CEEP est au courant du fait que l'essai KarMMa-3, un essai clinique randomisé de phase III en cours comparant l'idécabtagène vicleucel aux régimes de traitement de référence contre le MMRR, devrait générer des données complémentaires permettant d'évaluer la place de l'idécabtagène vicleucel dans le traitement du MMRR.

Contexte

L'idécabtagène vicleucel a une indication approuvée par Santé Canada dans le traitement du myélome multiple chez l'adulte ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, notamment un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et n'ayant pas répondu au dernier traitement. L'idécabtagène vicleucel est une thérapie cellulaire contenant des lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T) dirigés contre l'antigène de maturation des cellules B (BCMA, de l'anglais *B-cell maturation antigen*). Il s'agit d'un traitement propre à chaque patient offert sous forme de suspension cellulaire dans un ou des sacs de perfusion intraveineuse. La dose cible approuvée par Santé Canada est de 450×10^6 cellules CAR-T (l'intervalle thérapeutique étant de 275×10^6 à 520×10^6) administrées par perfusion intraveineuse.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai clinique de phase II à un seul groupe (KarMMa) mené chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois régimes de traitement, et une revue portant sur deux comparaisons indirectes;
- les points de vue des patients, recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients : Myélome Canada;
- les observations de trois spécialistes cliniques ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du myélome multiple;
- les observations présentées par deux groupes de cliniciens : le Canadian Myeloma Research Group (CMRG) et un groupe de Santé Ontario (auparavant Action cancer Ontario);
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur;
- un examen des questions éthiques pertinentes liées à l'idécabtagène vicleucel relevées dans la documentation publiée.

Observations de patients

Un groupe de défense des patients, Myélome Canada, a transmis des observations au sujet de l'examen de ce médicament. Le point de vue des patients a été recueilli à l'aide d'un sondage diffusé par courriel et sur les médias sociaux du 17 décembre 2020 au 4 janvier 2021, auquel ont répondu 388 personnes atteintes de myélome. On trouve ci-dessous les principales observations recueillies.

- De façon générale, le myélome a une incidence négative sur la vie quotidienne des patients, notamment leur capacité à travailler, à se déplacer et à faire de l'exercice. Les patients ayant déjà reçu de nombreux traitements s'attendent à ce que soient offertes de nouvelles options de traitement qui prolongeraient la rémission, amélioreraient la qualité de vie et la santé en général, offriraient une meilleure maîtrise des symptômes et s'accompagneraient de moins d'effets secondaires.
- Myélome Canada a questionné les patients sur leur compréhension du traitement par cellules CAR-T et conclut que plus de la moitié des participants comprend le processus. Plus de la moitié des répondants croient que ce type d'immunothérapie pourrait améliorer leurs perspectives de santé à long terme; cependant, ils s'inquiètent du besoin possible d'un traitement de transition et des éventuels effets secondaires.
- Le groupe de défense des intérêts des patients souligne que de nombreux Canadiens souhaitent de nouvelles options de traitement efficaces, surtout après avoir reçu plusieurs traitements, et après avoir vu leur maladie rechuter et devenir réfractaire aux régimes offerts. Myélome Canada estime que le traitement par cellules CAR-T pourrait être très bénéfique pour ces patients, malgré le nombre et la gravité des effets secondaires.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soulèvent des questions sur la façon de déterminer à quels patients le traitement par l'idécabtagène vicleucel conviendrait le mieux et mentionnent que le choix de comparateur dans l'essai soumis devrait être examiné attentivement, étant donné qu'il n'y a pas de traitement usuel clair (lorsqu'on arrive en quatrième intention). Ils soulignent également que l'accès au traitement par l'idécabtagène vicleucel pourrait être limité par la capacité de la province ou du territoire, et qu'un patient pourrait devoir se rendre à l'extérieur de sa province ou son territoire de résidence pour recevoir le traitement. Le Groupe consultatif provincial (GCP) s'inquiète du fait que l'idécabtagène vicleucel soit un traitement vorace en ressources, qui nécessite une leucaphérèse, un traitement cellulaire, une CLD, l'éventuel recours à un traitement de transition et la prise en charge des effets indésirables.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un essai clinique de phase II à un seul groupe (KarMMA) mené chez des patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois régimes de traitement antérieurs, dont un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et qui n'ont pas répondu à leur dernier traitement. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'idécabtagène vicleucel. Les patients admis (N = 140) subissent une leucaphérèse (pour la fabrication du traitement) et, au besoin, reçoivent un traitement de transition (corticostéroïdes, agents alkylants, immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome ou anticorps anti-CD38, ou une combinaison de ces traitements) pendant la fabrication de l'idécabtagène vicleucel. Ils doivent subir une CLD par cyclophosphamide et fludarabine cinq jours avant la perfusion. Parmi les 140 patients admis, 128 ont bien reçu la perfusion et constituent la population traitée par l'idécabtagène vicleucel dans l'analyse principale de l'efficacité et de l'innocuité. Les doses cibles sont de 150×10^6 , de 300×10^6 ou de 450×10^6 cellules CAR-T. Les patients sont suivis pendant au moins 24 mois, puis on leur demande de participer à une étude de suivi à long terme distincte. L'âge médian des 140 patients admis est de 60,5 ans (étendue de 33 à 78), et 82 (58,6 %) sont des hommes. La médiane du temps écoulé depuis le diagnostic est de six ans (étendue de 1 à 18 ans), et 46 patients (32,9 %) présentent un risque cytogénétique défavorable. Enfin, 131 patients (93,6 %) ont reçu une greffe de cellules souches.

La principale limite de l'essai KarMMA est l'absence d'un groupe de comparaison. De plus, les seuls critères d'évaluation faisant l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples sont le TRG et le TRC. Les estimations de l'effet sur la QVLS sont incertaines en raison de la proportion grandissante de données manquantes aux moments de mesure ultérieurs.

Critères d'évaluation

L'ACMTS a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité se penche sur les suivants : le critère d'évaluation principal, soit le TRG, un critère d'évaluation secondaire important, soit le TRC, et d'autres critères d'évaluation secondaires, comme la DR, le délai de réponse, le temps écoulé avant la progression, l'absence de maladie résiduelle, la SG, la SSP et la QVLS mesurée à l'aide du questionnaire EORTC-QLQ-C30 (le questionnaire en 30 items sur la qualité de vie de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer), du module sur le myélome multiple EORTC-QLQ-MY20 et du questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol à cinq dimensions et à cinq niveaux).

Efficacité

Après un suivi médian de 11,3 mois, le TRG est de 73,4 % (IC à 95 % de 65,8 à 81,1; $p < 0,0001$) dans l'ensemble de la population traitée par l'idécabtagène vicleucel et de 81,5 % (IC à 95 % de 68,6 à 90,7) dans le groupe ayant reçu une dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T. Comme l'analyse du TRG (le critère d'évaluation principal) est concluante, on peut faire l'analyse du critère d'évaluation secondaire important qu'est le TRC. Parmi les 128 patients ayant reçu l'idécabtagène vicleucel, 40 ont obtenu une réponse complète, pour un TRC de 31,3 % (IC à 95 % de 23,2 à 39,3; $p < 0,0001$); chez les patients ayant reçu la dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T, le TRC est de 35,2 % (IC à 95 % de 22,7 à 49,4).

La DR, le délai de réponse et le temps écoulé avant la progression sont évalués à titre de critères d'évaluation secondaires. Chez la population ayant reçu la dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T, la DR médiane est de 11,30 mois (IC à 95 % de 9,17 à 11,43) et le délai de réponse médian est de 1,0 mois (étendue de 0,9 à 2,0). Le temps écoulé avant la progression n'est pas évalué chez le groupe recevant la dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T. On observe une absence de maladie résiduelle avec réponse complète ou meilleure chez 13 des 54 patients (24,1 %) de ce groupe.

Dans l'ensemble de la population traitée, la SG médiane observée est de 18,2 mois (IC à 95 % de 18,0 à [impossible à estimer]), et 77 % des patients sont toujours en vie après 12 mois. La SG est impossible à estimer chez les patients recevant la dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T. De même, d'après les estimations de Kaplan-Meier, la SSP médiane est de 8,6 mois (IC à 95 % de 5,6 à 11,3) dans le groupe recevant l'idécabtagène vicleucel, 34 % des patients n'ayant pas connu d'évènement après 12 mois, et de 11,3 mois (IC à 95 % de 8,8 à 12,4) dans le groupe recevant la dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T; ces résultats laissent entrevoir un bénéfice important chez les patients traités par l'idécabtagène vicleucel.

En ce qui concerne les critères d'évaluation de la QVLS, les résultats de l'essai KarMMA indiquent que l'idécabtagène vicleucel pourrait être associé à des améliorations aux sous-échelles de la fatigue, de la douleur, du fonctionnement physique et de la santé globale/qualité de vie du questionnaire EORTC QLQ-C30; les améliorations semblent supérieures aux seuils établis d'après les différences minimales d'importance trouvées dans la documentation publiée. En moyenne, on n'observe aucune détérioration d'importance clinique quant au fonctionnement cognitif à l'EORTC QLQ-C30 ou aux sous-échelles des symptômes ou des effets secondaires à l'EORTC QLQ-MY20 après le traitement. En ce qui concerne les sous-échelles du questionnaire EQ-5D-5L, aucun changement n'a été observé par rapport aux valeurs de départ.

Effets néfastes (innocuité)

Des EI sont signalés chez les 128 patients (100 %) traités par l'idécabtagène vicleucel. La plupart des EI, sauf les cas d'hypogammaglobulinémie et d'infection, sont survenus dans les huit semaines suivant la perfusion. Les EI les plus souvent signalés sont les effets toxiques hématologiques, notamment la neutropénie (117 patients, soit 91,4 %), le syndrome de libération de cytokines (107 patients, soit 83,6 %), l'anémie (89 patients, soit 69,5 %) et la thrombopénie (81 patients, soit 63,3 %). Dans l'ensemble, 86 patients (67,2 %) ont subi au moins un EI grave, les plus fréquents (≥ 5 % des patients) étant le syndrome de libération de cytokines (22 patients, soit 17,2 %), la détérioration de la santé physique en général (13 patients, 10,2 %), la pneumonie (11 patients, soit 8,6 %) et la neutropénie fébrile (9 patients, soit 7,0 %).

En tout, 8 patients sont décédés après la leucaphérèse, avant d'avoir reçu la perfusion d'idécabtagène vicleucel : 5 patients (3,6 %) avant de commencer la CLD et 3 patients (2,1 %) après le début de la CLD. À la date limite de collecte de donnée, 34 patients (26,6 %) de la population traitée par l'idécabtagène vicleucel sont décédés pendant ou après la perfusion d'idécabtagène vicleucel, dont 24 des suites du cancer à l'étude ou d'une complication connexe. Des effets néfastes notables sont décrits dans le protocole de l'examen. On signale une neutropénie fébrile chez 21 patients (16,4 %) ayant reçu l'idécabtagène vicleucel. En outre, 23 patients (18,0 %) présentent une neurotoxicité détectée par le chercheur pendant ou après la perfusion. Enfin, 107 patients (83,6 %) ont présenté un syndrome de libération de cytokines pendant ou après la perfusion d'idécabtagène vicleucel.

Données probantes indirectes

Deux analyses présentées par le promoteur comparent l'information issue de l'essai à un seul groupe KarMMa à des données probantes observationnelles tirées de données individuelles de patients ou de données publiées agrégées. La première analyse (analyse NDS-MM-003, ou analyse entre l'essai KarMMa et des données du monde réel) est une comparaison des 128 patients ayant reçu l'idécabtagène vicleucel dans le cadre de l'essai KarMMa et de 190 patients correspondant à des critères d'admissibilité semblables tirés d'un ensemble de données individuelles du monde réel provenant de diverses sources, notamment de bases de données et de sites cliniques. Afin d'atténuer les déséquilibres ou les différences entre les deux groupes de patients, on a créé des scores de propension, qui ont été utilisés selon une pondération inverse sur les probabilités d'être traité (IPTW, de l'anglais *inverse probability treatment weighting*).

La seconde analyse est une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIDDA) examinant la population traitée par l'idécabtagène vicleucel de l'essai KarMMa et des données agrégées d'une étude publiée sur des données probantes du monde réel (l'étude MAMMOTH). Vu l'absence de données de comparaison directes entre l'idécabtagène vicleucel et des comparateurs pertinents, cette analyse offre un groupe de comparaison, avec ajustement pour tenir compte des différences dans les caractéristiques de départ, les facteurs pronostiques et les modificateurs de l'effet; on génère ainsi une estimation de l'effet ajusté à l'intention des décideurs et des parties prenantes.

D'après l'analyse NDS-MM-003, le TRG est plus faible dans la cohorte de comparaison, composée de patients admissibles atteints de MMRR, que dans la cohorte de patients ayant reçu l'idécabtagène vicleucel (32,2 % comparativement à 76,4 %; risque relatif [RR] = 2,4; IC à 95 % de 1,7 à 3,3; $p < 0,0001$). Une comparaison entre les deux groupes sur le plan de la SG révèle un RRI (rapport des risques instantanés) de 0,42 (IC à 95 % de 0,26 à 0,68) à l'avantage de la cohorte ayant reçu l'idécabtagène vicleucel par rapport à la cohorte de comparaison ($p = 0,0005$). Le délai de réponse médian des sujets répondants est de 1,1 mois (étendue : de 0,2 à 8,6) dans la cohorte de comparaison, par rapport à 1,0 mois (étendue : de 0,5 à 8,8) dans la cohorte ayant reçu l'idécabtagène vicleucel. Le RRI est de 0,55 (IC à 95 % de 0,29 à 1,06; $p = 0,0725$) en ce qui concerne la durée de réponse et de 0,47 (IC à 95 % de 0,33 à 0,67; $p < 0,0001$) en ce qui concerne la SSP.

La deuxième analyse, la CIDDA comparant les données de l'essai à celles de l'étude MAMMOTH, produit des résultats semblables. Dans la population traitée, l'idécabtagène vicleucel est plus efficace que le traitement usuel sur le plan du TRG (██████████); il en va de même dans la population recevant la dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T. On constate également une SSP supérieure chez les patients recevant l'idécabtagène vicleucel (██████████) et chez ceux recevant la dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T (██████████). De plus, la SG est prolongée chez les patients traités par l'idécabtagène vicleucel comparativement à ceux recevant les soins usuels dans l'essai MAMMOTH (██████████); il en va de même pour les patients recevant la dose cible (██████████).

Les deux comparaisons comportent d'importantes limites, comme le risque de biais associé aux différences inhérentes aux plans d'études entre les corpus de données probantes, l'effet potentiel de facteurs pronostiques et de modificateurs de l'effet qui n'ont pas été mesurés ni pris en compte dans les modèles, et l'inclusion de comparateurs non pertinents, qui mine la généralisabilité des résultats. Compte tenu des limites des deux comparaisons de traitements indirectes et de l'absence de données comparatives directes, tout avantage que présenterait

l'idécabtagène vicleucel par rapport aux autres régimes de traitement utilisés chez cette population demeure inconnu.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Le prix indiqué de l'idécabtagène vicleucel est de 545 000 \$ la perfusion (dose cible de 450×10^6 cellules CAR-T, intervalle thérapeutique de 275×10^6 à 520×10^6), sans compter les coûts associés à la leucaphérèse, aux traitements de transition et à la CLD.

Le promoteur présente une analyse cout/utilité reposant sur un modèle à survie partitionnée à trois états qui compare l'idécabtagène vicleucel aux soins usuels (soit un mélange de régimes de chimiothérapie) dans le traitement du myélome multiple chez l'adulte ayant déjà reçu au moins trois régimes de traitement, dont un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38. L'analyse adopte la perspective d'un système public de soins de la santé au Canada et un horizon temporel vie entière (soit 15 ans). Les pourcentages de patients chez qui la maladie n'a pas progressé, de ceux chez qui elle a progressé ou encore de ceux qui sont décédés à un moment quelconque de l'horizon temporel du modèle sont tirés de courbes de survie non mutuellement exclusives. L'efficacité clinique de l'idécabtagène vicleucel est tirée de la réponse des patients recevant la dose cible dans l'essai KarMMa. Pour estimer l'effet du traitement comparativement aux soins usuels, on a sélectionné au sein de la base de données rétrospective de l'analyse NDS-MM-003 190 patients répondant aux principaux critères d'admissibilité de l'essai KarMMa selon leurs caractéristiques de départ; on a ensuite appliqué une pondération inverse sur les probabilités d'être traités stabilisée et tronquée (TS-IPTW, de l'anglais *trimmed stabilised inverse probability of treatment weighting*) aux patients de l'analyse NDS-MM-003 et aux patients traités de l'essai KarMMa (soit ceux qui ont bien reçu une perfusion d'idécabtagène vicleucel). Les valeurs d'utilité associées au traitement et aux états de santé sont tirées de l'essai KarMMa et d'études publiées.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse soumise :

- L'efficacité clinique de l'idécabtagène vicleucel est incertaine. L'essai KarMMa est un essai ouvert de phase II à un seul groupe, et on s'attend à ce que l'efficacité du traitement dépende de plusieurs facteurs de mise en œuvre.
- Les estimations de l'efficacité clinique relative (soit la SSP et la SG) de l'idécabtagène vicleucel et des soins usuels sont issues d'une comparaison de la population traitée de l'essai KarMMa et d'une base de données rétrospective de patients recevant différents traitements contre le myélome multiple. Malgré des ajustements par score de propension visant à tenir compte de plusieurs variables pronostiques connues, une incertitude considérable demeure quant à l'efficacité relative de l'idécabtagène vicleucel comparativement aux soins usuels.
- Les cliniciens experts soulignent que les courbes de SG et de SSP choisies par le promoteur sont optimistes par rapport à l'expérience clinique en contexte réel et que, étant donné que les données sur la SG étaient immatures à la fin de collecte de l'essai, on ignore l'efficacité clinique (et l'efficacité clinique relative) véritable à long terme du traitement.

- Le comparateur est une stratégie groupée comprenant différents régimes anticancéreux, et ne reflète pas la pratique clinique au Canada. De plus, on note des divergences entre les régimes utilisés pour établir les coûts des soins usuels et ceux utilisés pour établir les résultats cliniques.
- Les coefficients de pondération d'utilité propres au traitement appliqués n'ont pas de validité apparente et, dans certains cas, la désutilité associée aux EI ou à l'administration du traitement est comptée en double, ce qui avantage l'idécabtagène vicleucel.

Les problèmes touchant les données cliniques empêchent d'effectuer une évaluation raisonnable du rapport coût/efficacité, comme il n'y a pas de résolution claire permettant de dissiper les incertitudes. Par conséquent, l'ACMTS n'a pas pu en dériver de scénario de référence. L'ACMTS a entrepris une série de réanalyses exploratoires axées sur la population traitée, selon lesquelles le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de l'idécabtagène vicleucel serait vraisemblablement plus élevé que les valeurs estimées par le promoteur. Le RCED est fortement influencé par différentes hypothèses sur l'efficacité relative et le coût de l'idécabtagène vicleucel. Un ensemble de réanalyses exploratoires sont réalisées pour pallier certaines des limites soulevées; on y ajuste la distribution des régimes utilisés pour le coût des soins usuels, et on retire les valeurs d'utilité propres au traitement. Une combinaison différente de scénarios d'efficacité possible est mise à l'essai en plus des changements décrits ci-dessus, et le RCED déterministe de l'idécabtagène vicleucel va de 286 142 \$ à 1 276 217 \$ l'AVAQ gagnée comparativement aux soins usuels. Une réduction de prix d'au moins 83 à 94 % serait nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Impact budgétaire

Le promoteur estime que l'impact budgétaire différentiel du remboursement de l'idécabtagène vicleucel sur 3 ans est de 200,2 millions de dollars du point de vue d'un système de soins de santé. L'ACMTS relève des limites dans l'analyse d'impact budgétaire présentée et réalise une réanalyse selon laquelle cet impact serait plutôt estimé à 328,4 millions de dollars. Les variables qui influencent le plus les résultats sont le prix de l'idécabtagène vicleucel et le nombre de patients recevant le traitement.

Considérations éthiques

Un examen de la documentation empirique et normative portant sur l'utilisation de l'idécabtagène vicleucel ainsi que sur les expériences des patients adultes atteints de myélome multiple a été effectué au moyen de méthodes descriptives qualitatives visant à mettre en évidence des considérations éthiques et thèmes connexes. En tout, 61 publications satisfont aux critères établis et sont incluses dans le rapport. Aucune ne porte directement sur le recours à l'idécabtagène vicleucel en contexte de myélome multiple; les publications se penchent plutôt sur l'incidence du myélome multiple, son traitement, l'accessibilité et le coût des traitements, l'admission aux essais cliniques et la prise de décisions cliniques.

D'après l'examen, il y aurait des disparités dans l'incidence, le traitement et les issues du myélome multiple selon des facteurs raciaux, socioéconomiques et géographiques ainsi que selon l'âge. De même, on note des disparités entourant l'accès au traitement et la réception du traitement; les personnes âgées, les personnes racisées ou de minorités ethniques et les personnes de statut socioéconomique faible sont moins susceptibles de recevoir un

traitement. Ces facteurs sont amplifiés lorsque la demande de traitements par cellules CAR-T dépasse l'offre et les ressources. Une analyse portant sur des essais cliniques américains de grande envergure révèle qu'il y a aussi des disparités quant à l'inclusion aux essais sur des traitements contre le myélome multiple. Les minorités raciales et ethniques y sont souvent sous-représentées, ce qui peut entraver la compréhension et l'élimination des disparités relevées. Cette sous-représentation pourrait s'expliquer par le fait que les groupes appartenant à une minorité raciale ont un accès limité à l'assurance (situation qui ne serait probablement pas représentative de la situation canadienne) et aux centres universitaires où se déroulent les essais, et par le fait que ces personnes auraient plusieurs affections comorbides qui les rendraient inadmissibles.

Les patients admissibles aux thérapies CAR-T disposent souvent de peu d'options thérapeutiques et pourraient être prêts à suivre des traitements risqués; il faut donc trouver un juste équilibre entre les risques et les avantages de ces traitements pour les patients qui les reçoivent.

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

Réunion du premier examen : Le 14 mai 2021

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, économiste, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Réunion de reconsidération : Le 13 octobre 2021

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.

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.