

SARCLISA^{MC}

Myélome multiple

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Sarclisa

Dénomination commune : Isatuximab

Fabricant : SanofiAven

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 20 mg/ml (5 ml et 25 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Sarclisa^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MM R/R).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'isatuximab est un anticorps monoclonal humain qui cible spécifiquement la protéine CD38, glycoprotéine surexprimée à la surface des cellules tumorales du myélome multiple. Il agit en induisant la mort des cellules tumorales, notamment grâce à des effets directs sur la tumeur et à des effets immunomodulateurs.

L'isatuximab s'administre par voie intraveineuse (IV) et il est notamment indiqué « en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont déjà reçu de 1 à 3 intentions de traitement ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Sarclisa^{MC} par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui touche les plasmocytes, un type de lymphocytes B matures responsables de la sécrétion d'anticorps lors de la réponse immunitaire. Bien qu'il s'agisse de la 2^e hémopathie la plus répandue (10 à 17 %) après le lymphome non hodgkinien (Das 2022, Dimopoulos 2022, Siegel 2021), le myélome multiple ne représente que le 15^e cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada (1,5 % des cas incidents) et la 14^e cause de décès par cancer (1,9 % des décès) (Brenner 2020). En 2021, la Société canadienne du cancer (SCC) a estimé qu'environ 980 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués au Québec et que 430 personnes en sont décédées. Dans les dernières décennies, la survie des patients s'est améliorée, passant à 5 ans, de 28 % en 1975 à 56 % en 2012; environ 33 % des patients sont maintenant en vie à 10 ans (Das 2022, Hemminki 2021). La survie, estimée entre 4 et 10 ans, varie selon l'âge au diagnostic, le risque cytogénétique et le stade de la maladie d'après les critères du *Revised - International Stadification System* (R-ISS) (Bobin 2020, Moreau 2017, Palumbo 2015, van de Donk 2021).

Le myélome multiple est une maladie évolutive grave, généralement incurable, qui se caractérise par des périodes de maladie progressive symptomatique et de maladie contrôlée par des traitements. Son évolution clinique est très variable en raison d'une hétérogénéité génétique importante découlant de l'accumulation de mutations génétiques somatiques et de l'apparition d'anomalies chromosomiques pendant le développement cellulaire des plasmocytes (Hemminki 2021, van de Donk 2021). Les complications engendrées par la progression de la maladie comprennent l'apparition de lésions ostéolytiques entraînant des douleurs osseuses et des fractures pathologiques, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, le syndrome d'hypermucosité, les cytopénies ainsi qu'une défaillance immunitaire qui se manifeste par une vulnérabilité accrue aux infections (Das 2022). Ce type de cancer touche davantage les hommes que les femmes (8,8 contre 5,7 cas incidents par 100 000 personnes) et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 69 ans; il touche rarement les personnes de moins de 45 ans (< 4 % des cas incidents) (Bobin 2020, Howlander 2020). Des antécédents familiaux, l'obésité et l'embonpoint, l'exposition à certaines substances chimiques, certaines conditions auto-immunes ou infections virales ainsi qu'une ethnicité africaine-américaine sont

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

également des facteurs qui augmentent le risque d'apparition d'un myélome multiple (Das 2022, Hemminki 2021).

En 1^{re} intention, le traitement du myélome multiple symptomatique dépend de l'admissibilité à une chimiothérapie à haute dose, suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Or, peu de patients vont recevoir une autogreffe, en raison notamment de leur âge ou de la présence de comorbidités. Les traitements alors offerts reposent principalement sur le daratumumab (Darzalex^{MC}) en association avec la lénalidomide (Revlimid^{MC} et versions génériques) et la dexaméthasone (DRd) ou, parfois, avec le bortézomib (Velcade^{MC} et versions génériques), le melphalan (Alkeran^{MC} et versions génériques) et la prednisone (D-VMP). L'usage du bortézomib combiné au cyclophosphamide et à la dexaméthasone (CyBorD) ou de la lénalidomide combinée à la dexaméthasone (Rd) sont également des options. Si l'autogreffe est envisageable, le traitement d'induction standard est le protocole CyBorD, bien que d'autres options soient possibles, notamment l'association de lénalidomide, de bortézomib et de dexaméthasone (RVd). Un traitement d'entretien avec la lénalidomide en monothérapie peut être offert après la greffe. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques dépendent du traitement reçu en 1^{re} intention et de l'état de santé global du patient. Une trithérapie constitue généralement le traitement standard. Les associations DRd ou DVd (daratumumab/bortézomib/dexaméthasone) ainsi que le carfilzomib (Kyprolis^{MC}) combiné à la dexaméthasone, avec la lénalidomide (KRd) ou sans (Kd), peuvent être envisagés chez les patients n'ayant pas déjà reçu l'un de ces médicaments. Le protocole CyBorD ou l'association bortézomib et dexaméthasone (Vd) peuvent parfois être des options si la durée de la 1^{re} rémission a été suffisamment longue. Lorsque la maladie récidive après l'usage d'un immunomodulateur (IMiD), d'un inhibiteur du protéasome (IP) et d'un anticorps ciblant le CD38, les options thérapeutiques sont plus limitées. La pomalidomide (Pomalist^{MC}), administrée en association avec la dexaméthasone (Pd), et l'association Kd, constituent les principales options de traitement. Les patients ne pouvant recevoir aucun de ces traitements se voient offrir des soins de confort.

Besoin de santé

Un myélome multiple nouvellement diagnostiqué est généralement sensible à une variété de médicaments. Cependant, bien que la réponse obtenue initialement soit habituellement durable, aucun des traitements offerts n'est curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Les patients atteints de myélome multiple reçoivent donc au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement. À chaque rechute, la maladie devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter par les options thérapeutiques existantes et l'espérance de vie des patients diminue. Malgré l'émergence de plusieurs traitements efficaces dans les dernières années, l'exposition croissante aux agents comme la lénalidomide, le bortézomib ou le daratumumab en 1^{re} intention restreint fortement le choix des traitements lors d'une récurrence en raison de la résistance développée par le cancer. En plus de la paucité des traitements alors possibles, leur efficacité est relativement modeste. Il existe donc un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger la vie de ces patients ou, du moins, retarder l'évolution de leur maladie, et améliorer leur qualité de vie, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorable. Puisque le myélome multiple touche particulièrement des personnes âgées ayant de nombreuses comorbidités, les nouveaux traitements doivent pouvoir être utilisés chez cette population fragile.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude IKEMA (Moreau 2021) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée (MAenR), réalisée par le fabricant, a également été appréciée.

Étude IKEMA

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone (IsaKd) à celles de l'association Kd. Il inclut 302 adultes atteints d'un MMR/R, ayant déjà reçu de 1 à 3 traitements. Les sujets devaient également présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. Ceux qui avaient déjà été exposés au carfilzomib ou qui étaient atteints d'un myélome multiple réfractaire primaire ou réfractaire à un traitement ciblant le CD38 n'étaient pas admissibles à l'étude. La répartition aléatoire a été effectuée selon un rapport de 3:2 et par stratification selon le nombre de traitements antérieurs (1 ou > 1) et le stade de la maladie selon le R-ISS (I-II ou III). L'isatuximab était administré à raison d'une dose de 10 mg/kg les jours 1, 8, 15 et 22 du 1^{er} cycle, puis les jours 1 et 15 des cycles de 28 jours subséquents. Le carfilzomib était administré par voie IV, à une posologie de 20 mg/m² les jours 1 et 2 et de 56 mg/m² les jours 8, 9, 15 et 16 du 1^{er} cycle de 28 jours. Par la suite, il a été administré à la posologie de 56 mg/m² les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 des cycles subséquents. La dexaméthasone était quant à elle administrée par voie orale à raison de 20 mg les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23. Les traitements étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse intermédiaire de ce paramètre a été réalisée après la survenue de 65 % des événements prévus (159 événements). Le seuil de signification statistique pour cette analyse a été établi à 0,005 avec la méthode d'O'Brien-Flemming. Si l'association IsaKd s'avérait supérieure à l'association Kd, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était réalisée. Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 20,7 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Principaux résultats d'efficacité de l'étude IKEMA (Moreau 2021)

Paramètre d'efficacité ^{a,b}	IsaKd (n = 179)	Kd (n = 123)	RRI (IC95 %) ou valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION : SUIVI MÉDIAN DE 20,7 MOIS			
Survie médiane sans progression	Non atteinte	19,15 mois	0,53 (0,39 à 0,89) p = 0,0007 ^c
Réponse tumorale objective ^d	87 %	83 %	p = 0,19 ^e
Très bonne réponse partielle ou mieux ^f	73 %	56 %	p = 0,0011 ^g
Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10 ⁻⁵) ^h	30 %	13 %	p = 0,0004 ^g
Réponse complète ou mieux ⁱ	40 %	28 %	nd
Pourcentage de patients en vie	82,7 %	79,7 %	nd
Durée médiane de la réponse	Non atteinte	Non atteinte	0,42 (0,30 à 0,67)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IsaKd : Association isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone; nd : Non disponible; Kd : Association carfilzomib/dexaméthasone; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, réponse tumorale objective, très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux, taux de négativité de la maladie résiduelle minimale, réponse complète ou mieux et survie globale.

b Résultats selon le comité indépendant.

c Le seuil de significativité prédéfini de 0,005, calculé selon la méthode d'O'Brien-Flemming, est atteint.

d Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux déterminée selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG, Kumar 2016).

e Le seuil de significativité prédéfini de 0,05 n'est pas atteint.

f Pourcentage de patients ayant obtenu une TBRP ou mieux, déterminée selon les critères de l'IMWG (Kumar).

g L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire en raison de l'échec de la stratégie d'analyse statistique hiérarchique.

h Défini par l'obtention, dans la population présentant une TBRP ou mieux ayant pu être évaluée, d'un nombre de cellules tumorales persistant dans la moelle inférieure au seuil de 10⁻⁵ (1 cellule tumorale/100 000 cellules), à toutes les évaluations prédéfinies. Résultat exprimé en pourcentage de patients.

i Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stricte, déterminée selon les critères de l'IMWG (Kumar).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets, ni des investigateurs, ce qui constitue une limite qui pourrait favoriser le traitement à l'étude. Toutefois, l'évaluation des paramètres subjectifs par un comité indépendant atténue le risque de biais de détection. Il est de plus convenu que l'insu aurait été difficile à préserver, en raison notamment des réactions à la perfusion liées à l'isatuximab.
- Bien que les sujets soient généralement bien répartis entre les groupes, des déséquilibres importants en faveur de l'association Kd ont été observés quant aux pourcentages de patients qui ont moins de 65 ans (49 % contre 54 %), ou qui ont un ECOG de 0 (53 % contre 59 %), une insuffisance rénale (26 % contre 16 %) ou un stade ISS de 1 (50 % contre 58 %). Comme une corrélation a été rapportée entre le stade ISS au moment du diagnostic et la survie (Palumbo 2015), un effet sur les résultats de l'étude en faveur du Kd ne peut être exclu. Toutefois, des disparités en faveur de l'association IsaKd sont aussi observées. Elles concernent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

principalement la proportion de patients ayant déjà reçu 3 intentions de traitement (18 % contre 24 %) ou étant réfractaires à leur traitement précédent (50 % contre 59 %). Selon l'INESSS, malgré l'incertitude, il est improbable que l'ensemble de ces déséquilibres aient grandement influencé les résultats d'efficacité.

- Les risques de biais de performance et d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les participants ont été évalués de façon similaire sans égard au traitement reçu. De plus, peu de sujets ont été perdus au suivi et les déviations majeures du protocole sont globalement similaires dans les 2 groupes.
- Bien que la stratification effectuée lors de la répartition aléatoire comporte des éléments jugés pertinents, l'INESSS est d'avis que l'inclusion du risque cytogénétique aurait été souhaitable.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé acceptable dans le contexte du traitement du MM R/R.
- Le plan statistique est adéquat pour évaluer l'ensemble des paramètres considérés comme importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- L'association Kd n'est pas un comparateur adéquat pour évaluer l'efficacité d'un traitement dans une population atteinte d'un MM R/R n'ayant jamais été exposée à un anticorps ciblant le CD38. En effet, selon les cliniciens consultés et les sociétés savantes (Mikhael 2019, NCCN 2022), cette classe de médicaments devrait être intégrée au schéma thérapeutique le plus tôt possible, soit en 1^{re} ou en 2^e intention de traitement. Il est de plus convenu que l'efficacité des doublets est inférieure à celles des triplets de médicaments, reléguant ceux-ci à des intentions de traitement ultérieures. Pour ces raisons, l'association Kd est maintenant administrée en 3^e ou en 4^e intention de traitement. En 2^e intention, les traitements de référence dans la population étudiée sont le DRd ou le DVd si la lénalidomide a été administrée auparavant.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 64 ans, 95 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 24 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 15 %, une maladie de stade III selon les critères R-ISS. Les sujets avaient reçu un nombre médian de 2 intentions de traitement et environ 33 % d'entre eux étaient réfractaires à la lénalidomide, 33 %, au bortézomib et 15 %, à ces 2 traitements. Notons qu'un patient avait reçu du daratumumab antérieurement. La majorité avait reçu une greffe autologue de cellules souches (61 %).
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est particulièrement jeune pour le MM R/R. En effet, seulement 9 % des participants de l'étude IKEMA sont âgés de plus de 75 ans, ce qui n'est pas représentatif de leur pratique clinique, où près de 40 % des patients appartiennent à ce groupe d'âge. Toutefois, étant donné le schéma d'administration très exigeant du carfilzomib (6 perfusions de plusieurs heures par mois) qui fait en sorte que les patients âgés semblent généralement moins enclins à le recevoir, il s'agit d'une population qui correspond somme toute à celle à laquelle ce traitement serait offert au Québec, soit des patients relativement jeunes qui n'ont pas encore été exposés à un anti-CD38. Notons qu'en raison de l'inscription récente du daratumumab, sous forme IV et sous-cutanée, sur la *Liste des médicaments – Établissement*, la majorité des patients nouvellement diagnostiqués recevront un anti-CD38 en 1^{re} intention de traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats de l'analyse intermédiaire démontrent que l'association IsaKd améliore la survie sans progression des patients atteints d'un MM R/R ayant déjà reçu 1 à 3 traitements, comparativement à l'association Kd. Bien que l'ampleur du gain en matière de mois ne puisse, pour l'instant, être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans le groupe IsaKd (27 %), une nette séparation des courbes de survie sans progression est constatée à partir du 8^e mois de suivi et la diminution de 47 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs. Il est également observé dans la majorité des sous-groupes prédéfinis, y compris chez les personnes ayant une insuffisance rénale ainsi que chez celles avec des facteurs de mauvais pronostics, ce qui renforce la portée des conclusions. Dans certains sous-groupes, aucun bénéfice statistiquement significatif n'est démontré, probablement en raison d'une puissance statistique insuffisante. Notons que ces analyses sont exploratoires.

Les résultats montrent également que l'association IsaKd n'est pas supérieure à la bithérapie pour induire une réponse tumorale objective chez les personnes atteintes d'un MM R/R; les taux de réponse étant jugés élevés dans les 2 groupes. En raison de la séquence d'évaluation hiérarchisée, les résultats des autres paramètres secondaires sont exploratoires. Ils suggèrent toutefois que l'association IsaKd semble permettre à un pourcentage important de patients d'obtenir une très bonne réponse partielle ou mieux ou une maladie résiduelle minimale négative (au seuil de 10^{-5}), par rapport à l'association Kd. De plus, ces réponses surviennent rapidement (moins de 2 mois) et elles semblent durables, les médianes n'étant pas atteintes au moment de l'analyse. Finalement, bien que la survie globale n'ait pas été évaluée, le pourcentage de patients en vie est élevé dans les deux groupes.

Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 72 % des patients traités par l'association IsaKd comparativement à 48 % de ceux ayant reçu l'association Kd. Les plus fréquemment observés avec la trithérapie, par rapport à la bithérapie, sont les thrombocytopenies (30 % contre 24 %), les neutropénies (19 % contre 7 %), les pneumonies (21 % contre 14 %) et la dyspnée (5 % contre 1 %). Une proportion plus importante de participants traités par l'association IsaKd a nécessité un arrêt temporaire du traitement (60 % contre 45 %) (EMA 2021). Par contre, la fréquence des abandons en raison des effets indésirables est inférieure dans ce groupe (8 % contre 14 %). Dans le groupe ayant reçu l'isatuximab, 46 % et 1 % des patients ont respectivement expérimenté des effets indésirables de tous grades ou de grades 3 ou 4 liées à la perfusion (la plupart survenant lors de la première perfusion). En conséquence, l'INESSS considère que l'association Kd provoque des effets indésirables significatifs et fréquents. L'ajout de l'isatuximab à cette bithérapie en augmente globalement la toxicité.

Une analyse de la qualité de vie a été réalisée sur la population évaluable de l'étude IKEMA. Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et le *Quality-of-Life Questionnaire – Multiple Myeloma module 20* (QLQ-MY20), de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont des outils validés. Les résultats sont toutefois rapportés de façon très parcellaire et le pourcentage de patients ayant rempli le questionnaire à chacune des évaluations n'est pas dévoilé. Néanmoins, il ressort des résultats disponibles une absence de différence entre les groupes quant au changement de la qualité de vie dans le temps, selon le score de santé global. L'ajout de l'isatuximab à l'association Kd ne semble donc pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. La portée de ces résultats est cependant très limitée notamment en raison du devis ouvert de l'étude.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Comparaison indirecte entre les associations IsaKd et DVd

Dans le contexte québécois actuel, les principales options thérapeutiques offertes aux patients atteints d'un MM R/R qui n'ont pas encore été exposés à un anticorps ciblant le CD38 sont les associations DRd et DVd. Puisqu'en 1^{re} intention, la plupart de ces patients reçoivent des traitements contenant de la lénalidomide, jusqu'à la progression de la maladie, l'association DVd est jugée la plus appropriée comme comparateur. En l'absence de données la comparant directement à l'association IsaKd, le fabricant a soumis une MAenR non publiée.

Cette MAenR contient de multiples comparaisons, mais celle entre les associations IsaKd et DVd repose sur un réseau ouvert qui comprend 3 liens entre les traitements d'intérêt. Les données cliniques sont tirées des études IKEMA (Moreau), ENDEAVOR (Dimopoulos 2016, Dimopoulos 2017) et CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018), des essais de phase III à répartition aléatoire, jugées de bonne qualité méthodologique. Globalement, les résultats de l'analyse, réalisée à l'aide d'un modèle bayésien à effet fixe, indiquent une absence de différence d'efficacité entre les associations IsaKd et DVd en ce qui concerne la survie sans progression, la survie globale et les taux de réponse. Les intervalles de crédibilité associés au rapport des risques instantanés sont toutefois larges, ce qui témoigne d'un manque de précision et de résultats incertains. De plus, bien que la qualité méthodologique de cette MAenR soit jugée satisfaisante, certaines différences entre les études constituent des limites qui incitent à la prudence. Notons, entre autres, le nombre de traitements antérieurs et le suivi des patients. À cet égard, les patients des études IKEMA et ENDEAVOR avaient reçu 2 traitements en médiane par rapport à 1 dans l'étude CASTOR, et le suivi médian de ces études lors de l'analyse primaire était respectivement de 20,7, 11,5 et 7,4 mois. Le protocole d'administration de l'association Vd varie aussi selon les études. En effet, dans l'étude CASTOR, l'association Vd est administrée sur 9 cycles, tandis que dans l'étude ENDEAVOR, elle est administrée jusqu'à la progression de la maladie. Un biais favorisant l'IsaKd ne peut également être écarté en ce qui concerne l'exposition antérieure à un IP : 66 et 54 % des patients des études CASTOR et ENDEAVOR respectivement avaient déjà été exposés au bortézomib (43 % des patients y étaient réfractaires dans CASTOR), tandis que ceux de l'étude IKEMA n'avaient jamais été exposés au carfilzomib, ce qui peut influencer sur l'efficacité différentielle entre les associations IsaKd et DVd. Enfin, les analyses dans les sous-populations exposée ou réfractaire à la lénalidomide sont incertaines et difficiles à interpréter puisque cela n'était pas un facteur d'inclusion et que leur proportion varie selon les études.

Malgré ces différences, l'INESSS est d'avis que le devis et les populations de ces études sont assez similaires pour que les résultats de survie sans progression puissent être retenus. Il considère toutefois qu'ils sont empreints d'incertitude. Pour ce qui est de la survie globale, l'interprétation des résultats est limitée par l'immaturation des données et les traitements subséquents. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur ce paramètre. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'innocuité et à la qualité de vie comparatives, car celles-ci n'ont pas été évaluées. Notons que les résultats obtenus dans cette analyse sont corroborés par ceux d'une autre comparaison indirecte (Botta 2021).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'isatuximab, l'INESSS a reçu une communication de l'organisme Myélome Canada. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette correspondance.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Cet organisme rapporte les résultats d'un sondage mené en ligne entre le 22 avril et le 9 mai 2021, par courriel et dans les médias sociaux, auprès de patients canadiens atteints d'un myélome multiple. Les questions du sondage portaient sur l'expérience des patients tant avec leurs traitements actuels et antérieurs, qu'avec l'association IsaKd. Il a permis de recueillir la rétroaction de 208 patients diagnostiqués d'un myélome multiple (dont 38 Québécois). Il est à noter que 48 d'entre eux n'étaient pas admissibles au sondage, puisqu'ils n'avaient pas reçu au moins un traitement de 1^{re} intention. Deux patients seulement ont été traités par l'IsaKd, dont l'un n'a pas répondu à la plupart des questions sur le médicament à l'étude. Le reste des patients (n = 206) ont pu décrire leur expérience avec le myélome multiple.

Les patients témoignent que le myélome multiple cause notamment des infections, des troubles rénaux, des problèmes de mobilité, de la douleur, des neuropathies et une fatigue importante. Tous ces symptômes peuvent nuire à leur capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à remplir leurs obligations familiales ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de leur qualité de vie. La majorité des répondants sont d'ailleurs d'avis qu'il est important que les nouveaux traitements puissent améliorer leur qualité de vie et entraîner moins d'effets indésirables que ceux déjà existants. À cet égard, ils mentionnent les infections, la confusion et la douleur, auxquelles s'ajoutent la fatigue, les neuropathies et l'insomnie comme effets indésirables liés aux traitements reçus et ayant le plus altéré leur qualité de vie. Notons que les personnes sondées ayant été traitées par le carfilzomib ont qualifié, en moyenne, d'assez bonne leur expérience avec celui-ci, mais ont signalé la fatigue et la diarrhée comme effets indésirables les plus intolérables avec ce traitement. Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement puissent être efficaces, les personnes atteintes mentionnent que les incertitudes ressenties quant à l'avenir et à l'accessibilité aux nouveaux médicaments peuvent générer une anxiété importante chez plusieurs, ne sachant pas ce qui sera disponible pour eux lorsque la maladie deviendra réfractaire au traitement qu'ils prennent, ou s'ils pourront même recevoir un nouveau traitement. Par conséquent, ils expriment un besoin de nouveaux traitements permettant de prolonger la rémission, maîtriser la maladie ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés, améliorer leur qualité de vie, et, si possible, prolonger leur vie. Ils désirent également avoir accès aux technologies les plus récentes, mais souhaitent que ces dernières nécessitent le moins de déplacements possibles vers les centres hospitaliers.

Pour l'un des 2 répondants qui a reçu l'association IsaKd, ce traitement est efficace et répond à ses attentes; l'autre n'a pas répondu à cette question. L'un des participants a déclaré que les nausées, les vomissements et les thrombocytopénies provoqués par ce traitement étaient totalement intolérables, mais que celui-ci avait amélioré son état de santé et de mieux-être. L'autre participant a indiqué que l'IsaKd ne lui avait causé aucun effet négatif et que sa qualité de vie était très bonne avec ce médicament.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le myélome multiple est, à quelques exceptions près, une maladie incurable. Les cliniciens font remarquer que même si celle-ci répond généralement très bien et de façon durable aux traitements de 1^{re} intention, la maladie récidive inévitablement et, à chacune de ces rechutes, elle devient de plus en

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

plus réfractaire et difficile à traiter. Au Québec, quelques traitements avérés efficaces peuvent être utilisés en 2^e intention ou plus, selon ce qui a été administré précédemment. Les cliniciens font état qu'actuellement, les patients reçoivent principalement, en 1^{re} intention, les associations CyBorD et Rd. Selon eux, l'inscription récente du daratumumab en 1^{re} intention changera assurément l'approche thérapeutique en 2^e intention, puisqu'ils jugent primordial que les patients soient exposés à un anticorps ciblant le CD38 le plus rapidement possible afin de maximiser son effet. La majorité des patients devrait tout de même continuer à recevoir de la lénalidomide en 1^{re} intention, soit en association avec le daratumumab ou comme traitement d'entretien. Puisque ces traitements sont administrés jusqu'à la progression du myélome, la majorité des patients auront une maladie réfractaire à ce médicament à la récurrence et nécessiteront des traitements qui n'en contiennent pas. Les cliniciens mentionnent également qu'ils privilégient les triplets de médicaments aux doublets, car ils sont généralement plus efficaces. Les patients qui n'auront pas déjà reçu d'anticorps ciblant le CD38 se verront, selon eux, majoritairement offrir l'association DVd en 2^e intention et les associations Pd et Kd en 3^e ou en 4^e intention.

Comme pour l'association DVd, les cliniciens sont d'avis que l'association IsaKd serait offerte presque exclusivement en 2^e intention aux patients qui n'auront pas reçu de daratumumab en 1^{re} intention, et qu'en conséquence, un doublet de médicaments, tel celui utilisé dans l'étude IKEMA, n'est pas pertinent comme comparateur. Nonobstant cet élément, ils estiment que les résultats de cette étude permettent malgré tout de démontrer qu'il est avantageux d'ajouter l'isatuximab à l'association Kd puisque cela retarde de façon cliniquement importante la progression de la maladie et que la réponse tumorale obtenue semble plus profonde comme en témoigne l'augmentation cliniquement significative du pourcentage de patients qui obtiennent une très bonne réponse partielle ou mieux ou une maladie résiduelle négative. Ils font également ressortir que la toxicité de ce traitement est acceptable. Les infections et les cytopénies observées sont attendues, car elles sont propres à la classe des anti-CD38, et elles peuvent être prises en charge adéquatement. Les cliniciens soulignent que l'expérience acquise avec le daratumumab dans les dernières années leur permet maintenant de bien gérer, avec de la prémédication, les réactions à la perfusion survenant avec les anti-CD38.

Bien que certains cliniciens se soient avoués surpris par les résultats de la MAenR, puisqu'ils s'attendaient à la démonstration d'une efficacité supérieure de l'association IsaKd, ils concèdent que ce traitement semble avoir une efficacité similaire à celle du DVd. En conséquence, le choix entre les deux anti-CD38, soit le daratumumab et l'isatuximab, s'effectuerait selon ce que les patients ont reçu en 1^{re} intention, leur préférence et leurs comorbidités. Ils mentionnent qu'ils auraient tendance à offrir l'IsaKd aux patients dont la maladie est réfractaire à la lénalidomide, puisque chez ces derniers, la survie médiane sans progression avec le DVd est d'environ 6 à 8 mois selon certaines études et des données de vie réelle, ce qui leur semble inférieur aux bénéfices qu'ils pourraient obtenir avec l'IsaKd. À cet égard, ils font remarquer que les analyses de sous-groupes de l'étude IKEMA indiquent une médiane de survie sans progression non atteinte après environ 20 mois de suivi chez les patients dont la maladie est réfractaire à la lénalidomide, ce qu'ils considèrent cliniquement très important. Ces patients représentent une grande partie de ceux vus en 2^e intention dans leur pratique clinique. L'association DVd est administrée pendant 9 à 10 mois et par la suite, le daratumumab est poursuivi en monothérapie jusqu'à la progression. Selon les cliniciens, l'efficacité du daratumumab en monothérapie comme traitement d'entretien est modeste. L'accès à un triplet administré en continu jusqu'à la progression de leur maladie leur apparaît donc important. D'un autre côté, le schéma d'administration standard du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

carfilzomib est particulièrement exigeant puisqu'il nécessite plusieurs déplacements par semaine en centre hospitalier pour recevoir la perfusion IV, ce qui peut être un frein pour des patients âgés ou pour ceux qui ne voudraient ou ne pourraient pas se déplacer aussi souvent. Un autre élément à tenir en compte est la cardiotoxicité que peut entraîner le carfilzomib et qui peut en limiter l'administration chez certains patients.

Comme il en a été fait mention, les cliniciens sont d'avis que l'inscription récente du daratumumab en 1^{re} intention changera l'approche thérapeutique en 2^e intention, mais seulement chez les patients non admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ils soulignent que ces derniers recevront majoritairement l'association DRd en 1^{re} intention, barrant ainsi la voie à l'IsaKd en 2^e intention, puisqu'il n'y a pas de données qui appuient un traitement subséquent avec un autre anti-CD38. Par contre, cela n'influencerait pas l'algorithme de traitement des patients admissibles à la greffe qui recevront toujours un traitement d'induction principalement à base de bortézomib et un traitement d'entretien à base de lénalidomide après la greffe. Ces patients pourraient ainsi recevoir l'IsaKd en 2^e intention. En plus de sa voie d'administration IV, le daratumumab peut être offert par voie sous-cutanée, faisant en sorte que l'entièreté de l'association DVd serait donnée par voies sous-cutanée et orale, réduisant du même coup le temps d'administration du triplet à une trentaine de minutes. Malgré cet avantage, certains cliniciens sont d'avis qu'ils auraient quand même tendance à offrir l'IsaKd en premier lieu aux patients aux prises avec une maladie réfractaire à la lénalidomide.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le myélome multiple est un cancer évolutif et incurable qui touche particulièrement les personnes âgées; près de 40 % des personnes atteintes ont plus de 75 ans.
- Le schéma thérapeutique standard du MM R/R, chez les patients qui n'ont jamais été exposés à un anticorps ciblant le CD38, repose d'abord sur l'usage, sous forme d'un triplet, de cette classe de médicaments associée à un IMiD ou à un IP, et à la dexaméthasone. L'association DVd est la plus souvent administrée, puisque la plupart des patients ont une maladie réfractaire à la lénalidomide en 2^e intention ou plus. Son efficacité est toutefois modérée et elle est difficile à tolérer à long terme.
- Il existe un besoin de traitements plus efficaces, mieux tolérés, qui ont un mode d'administration plus accommodant et qui améliorent la qualité de vie des personnes atteintes d'un MM R/R.
- Les données d'efficacité reposent sur une étude de phase III comparative, à répartition aléatoire ainsi que sur une MAenR comparant notamment les associations IsaKd et DVd. Ces analyses sont de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats de l'étude IKEMA démontrent que l'ajout de l'isatuximab à l'association Kd réduit de 53 % le risque de progression ou de décès et induit une réponse tumorale objective chez 87 % des patients atteints d'un MM R/R, qui semble plus profonde que celle obtenue avec le doublet. L'ampleur des bénéfices est jugée cliniquement importante par les cliniciens.
- Malgré certaines incertitudes, les résultats de la MAenR indiquent que les associations IsaKd et DVd semblent avoir une efficacité similaire en matière de survie sans progression et de taux de réponse. Les résultats de survie globale sont hautement incertains en raison de l'immaturation des données.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'association Kd entraîne des effets indésirables significatifs. L'ajout de l'isatuximab à cette association de médicaments en augmente la toxicité. L'innocuité différentielle par rapport à l'association DVd n'a pas été évaluée. Selon les cliniciens, la toxicité de l'association IsaKd est acceptable; les effets indésirables qu'elle provoque sont connus et peuvent être pris en charge adéquatement.
- L'ajout de l'isatuximab à l'association Kd ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. Les résultats sont toutefois incertains. La qualité de vie différentielle par rapport à l'association DVd n'a pas été évaluée.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que l'association IsaKd représente une option de traitement supplémentaire efficace pour les patients atteints d'un MM R/R qui n'ont pas encore été exposés à un anticorps ciblant le CD38.
- Les patients témoignent d'un besoin de nouveaux traitements efficaces, bien tolérés et dont la voie et la fréquence d'administration amélioreraient leur qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'isatuximab, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (IsaKd), est démontrée pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MM R/R), chez les patients ayant déjà reçu au moins une intention de traitement.

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que l'étude IKEMA est de bonne qualité méthodologique et que ses résultats permettent de reconnaître les bénéfices cliniques sur la survie sans progression de la maladie liés à l'ajout de l'isatuximab à l'association carfilzomib/dexaméthasone (Kd). Ils considèrent également que même si l'ajout de l'isatuximab ne permet pas à plus de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, cette dernière semble plus profonde.
- Les membres conviennent que l'association IsaKd serait principalement administrée en 2^e intention de traitement aux patients n'ayant jamais été exposés à un anti-CD38 et que l'association DVd est le principal traitement offert à ce stade de la maladie. Ils sont d'avis que la méta-analyse en réseau permet de reconnaître, malgré des incertitudes, que l'association IsaKd aurait une efficacité similaire à celle de l'association DVd.
- Même si l'usage de l'association IsaKd est associé à des effets indésirables importants, les membres sont rassurés par les propos des cliniciens qui affirment que l'innocuité du carfilzomib est bien connue, que celle de l'isatuximab est similaire à celle des médicaments de la même classe et que leurs effets indésirables respectifs peuvent être atténués au moyen d'une prise en charge adéquate par l'équipe traitante.
- Les membres sont d'avis qu'étant donné une efficacité qui ne se distingue pas de celle de l'association DVd, de l'absence de démonstration d'un profil d'innocuité plus favorable, d'un mode d'administration moins favorable et d'une fréquence d'administration plus élevée que le traitement usuel, l'association IsaKd ne constitue qu'une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'un MM R/R qui n'ont pas encore été exposés à un anti-CD38.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de Sarclisa^{MC}, en association avec Kd, et de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de l'isatuximab en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone et de ses principaux comparateurs

Médicaments	Prix unitaire ^a	Coût d'acquisition pour 28 jours de traitement ^{bc}
Isatuximab (Isa) Sarclisa ^{MC} Pd. Perf. I.V. + Carfilzomib (K) Kyprolis ^{MC} Pd. Perf. I.V. + Dexaméthasone (d) Versions génériques	(Isa) 757,90 \$/fiOLE de 100 mg (Isa) 3 789,49 \$/fiOLE de 500 mg (K) █ \$/fiOLE de 10 mg (K) █ \$/fiOLE de 30 mg (K) █ \$/fiOLE de 60 mg (d) █ \$/Co. 4 mg	Cycle 1 : 40 105 \$ Cycles subséquents : 31 148 \$
COMPARATEURS		
Daratumumab (D) Darzalex ^{MC} Sol. Perf. I.V ou Sol. Inj. S.C. + Bortézomib (V) Velcade ^{MC} Pd. Inj. + Dexaméthasone (d) Versions génériques	(D I.V) 598,02 \$/fiOLE de 100 mg (5 ml) (D I.V) 2 392,08 \$/fiOLE de 400 mg (20 ml) (D S.C.) 7 166,67 \$/fiOLE de 1800 mg (V) █ \$/fiOLE de 3,5 mg (d) █ \$/Co. 4 mg	Cycles 1 et 2 : 31 579 \$ Cycles 3 et 4 : 15 870 \$ à 16 031 \$ Cycles 5 et 6 : 8 091 \$ à 8 256 \$ Cycles subséquents : 7 774 \$

Co. : Comprimé; Pd. : Poudre, Perf. : Perfusion, I.V. : Injection intraveineuse, S.C. sous-cutané; Inj. : Injection, Sol. : Solution.

- Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant, de ceux de la *Liste des médicaments*, de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal ou de ceux de la banque de données du *Canadian Drugstore & Hospital (CDH)*, (février 2022).
- Le calcul de ces coûts repose sur la posologie recommandée par les monographies de produit. Également, pour simplifier la présentation, les coûts des cycles 1 à 8 composés de 21 jours ont été ajustés pour des cycles de 28 jours, soit l'équivalent de 6 cycles de 28 jours, lorsque cela était nécessaire. Ces coûts tiennent aussi compte des pertes en médicament.
- Sur une période d'un an les coûts de traitement pour chacune des composantes des trithérapies seraient :
 DVd : Daratumumab (163 259 \$), bortézomib (█ \$), dexaméthasone (█ \$)
 IsaKd : Isatuximab (169 770 \$), carfilzomib (█ \$), dexaméthasone (█ \$)

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association IsaKd par rapport à l'association Kd, ainsi qu'à DVd en analyse complémentaire, pour le traitement des patients atteints de MM R/R. Bien que la qualité méthodologique de l'analyse soit adéquate, le comparateur Kd n'est pas approprié. Comme il en a été fait mention précédemment, l'INESSS considère que seule l'association DVd constitue un comparateur pertinent. Cependant, l'analyse contre DVd n'a pu être

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

retenue pour des raisons méthodologiques en lien avec la prise en compte adéquate du parcours de soins des patients ainsi que de ses conséquences sur le système de santé. Le modèle a été conservé pour dériver les coûts des traitements dans l'analyse qui suit.

Selon les résultats des MAenR précitées, l'association IsaKd présenterait une efficacité comparable à celle de l'association DVd pour le traitement des patients atteints de MM R/R. L'innocuité différentielle n'a pas été évaluée dans cette analyse, ce qui limite les comparaisons pouvant être effectuées à cet effet.

L'INESSS considère qu'il pourrait être informatif de mettre en parallèle différents paramètres pertinents. Ainsi, pour tenir compte des différences cliniques et économiques entre IsaKd et DVd, il a réalisé une analyse coût-conséquences. Rappelons que l'association DVd avait été jugée non efficiente par l'Institut ([INESSS 2018](#)).

Analyse coût-conséquences comparant les associations IsaKd et DVd pour le traitement du MM R/R (INESSS)

	IsaKd	DVd
Données cliniques		
Efficacité Taux de réponse Survie sans progression Survie globale	Absence de différence d'efficacité	
Profil d'innocuité ^a	Hypertension artérielle (20,3 %) Pneumonie (16,4 %) Dyspnée (5,1 %) Insomnie (5,1 %)	Hypertension artérielle (6,6 %) Pneumonie (8,2 %) Thrombocytopénie (45,3 %) Anémie (14,4 %) Neutropénie (12,8 %) Lymphopénie (9,5 %) Réactions à la perfusion (8,6 %)
Autres données		
Voie d'administration	Isatuximab : IV Carfilzomib : IV	Daratumumab : IV ou sous-cutané Bortézomib : sous-cutané
Fréquence d'administration	Isatuximab : 4 fois pour le cycle 1 puis 2 fois pour chaque cycle subséquent Carfilzomib : 6 fois par cycle Cycles de 28 jours	Daratumumab : 3 fois par cycle pour les 3 premiers cycles puis 1 fois pour chaque cycle subséquent Bortézomib : 4 fois par cycle (maximum 6 cycles) Cycles de 21 jours pour les cycles 1- 8, puis 28 jours pour les cycles subséquents
Durée d'administration de la trithérapie	1 ^{re} perfusion : entre 3,5 et 6 h Perfusions subséquentes : 3,5 h	Injection en environ 30 min ^b
Durée de traitement	Jusqu'à la progression de la maladie	Daratumumab : jusqu'à la progression de la maladie Bortézomib : 8 cycles de 21 jours

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

		Dexaméthasone : 8 cycles de 21 jours	
Conséquences de l'administration pour un patient ^c	70 perfusions d'environ 3,5 heures chacune, pour une durée totale d'administration de 246,25 heures	45 injections d'environ 30 min chacune, pour une durée totale d'administration de 22,5 heures	
Données économiques^c			
Coûts	Acquisition et administration	Acquisition : 856 460 \$ Administration : 21 588 \$	Acquisition : 306 423 \$ Administration : 4 444 \$
	Autres	Les coûts associés aux thérapies subséquentes, soins terminaux et autres, sont considérés comme étant similaires ^d	
	Sociétaux ^e	Pertes de productivité : 14 117 \$	Pertes de productivité : 9 075 \$

DVd : Daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; IsaKd : Isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone; IV : Injection intraveineuse; MM R/R: Myélome multiple récidivant ou réfractaire.

- a Ventilation et comparaison naïve entre les données publiées dans les études IKEMA et CASTOR. À noter que seuls les effets indésirables de grade 3 et plus survenus chez plus de 5 % des patients sont rapportés dans le tableau.
- b Approximation d'une durée maximale basée sur l'avis des experts consultés.
- c Calculées en tenant compte d'une durée moyenne de traitement de 2,7 ans. Cette durée est estimée à partir des estimations de la survie sans progression de l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant et validées par l'INESSS.
- d Les différences dans les coûts associés aux traitements subséquents, soins terminaux et autres sont inférieures à 10 %.
- e Coûts de déplacement, monitoring, surveillance et autres, en lien avec le nombre de déplacements pour l'administration des médicaments.
- f Calculées en fonction d'estimations sur le nombre de perfusions sur la durée de traitement, le salaire horaire moyen au Québec et le nombre d'heures travaillées par jour.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'administration de l'IsaKd nécessite davantage de ressources humaines et organisationnelles que celle de l'association DVd, principal traitement utilisé actuellement chez les patients atteints d'un MM R/R n'ayant pas été exposés préalablement à un anticorps ciblant le CD38. En effet, l'isatuximab et le carfilzomib s'administrent par perfusion IV pendant plus de 3 h tandis que tous les médicaments de l'association DVd peuvent, depuis peu, s'administrer par voie sous-cutanée ou orale, ce qui réduit le temps consacré à son administration à moins de 30 minutes. De plus, le carfilzomib a un schéma d'administration très exigeant qui nécessite des perfusions IV en centre hospitalier 2 fois par semaine, 3 semaines par mois, et ce, jusqu'à la progression de la maladie, tandis que le bortézomib nécessite une administration bihebdomadaire 2 semaines sur 3 pendant 6 à 8 cycles seulement. Par la suite, la daratumumab est administré en monothérapie toutes les 4 semaines. Ainsi, l'administration de l'association IsaKd, par rapport à celle de DVd, aura une incidence importante sur le système de santé. Toutefois, l'ampleur de cette incidence sur l'utilisation des ressources est difficile à apprécier.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription d'IsaKd pour le traitement des patients atteints de MM R/R. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	438, 441 et 444
2 ^e intention	■, ■, et ■	
3 ^e intention	■, ■, et ■	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition du marché	Associations ■, ■, ■, ■, et ■	Association DVd
Parts de marché de l'association IsaKd (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	6,3, 9,7 et 19,6 % (12,5, 20 et 40%)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	■	Progressivement
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Association IsaKd	■ \$	732 247 \$
Association DVd	■ \$	241 702 \$
Autres associations	■ \$ à ■ \$	s. o.

DRd : Association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; DVd : Association daratumumab/bortézomib/dexaméthasone; IsaKd : Association Isatuximab/carfilzomib/dexaméthasone; Kd : Association carfilzomib/dexaméthasone; KRd : Association carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone; Pd : Association pomalidomide/dexaméthasone.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, l'INESSS a considéré une population cible différente de celle du fabricant, à savoir uniquement les patients en 2^e intention de traitement. En effet, puisqu'actuellement pratiquement tous les patients reçoivent un anti-CD38 (le daratumumab) dès la 2^e intention de traitement, l'isatuximab ne serait plus administré aux intentions ultérieures de traitement. L'INESSS retient également une méthodologie différente pour la conception de son analyse d'impact budgétaire, à savoir une approche reposant sur des données de facturation de la RAMQ et un taux de couverture, plutôt que l'approche épidémiologique retenue par le fabricant. Celle-ci permet de cibler avec davantage de justesse les patients admissibles à ce traitement. Outre l'approche, les principales modifications apportées par l'INESSS à l'analyse sont les suivantes :

- Répartition du marché : Dans son analyse, le fabricant estime que la plupart des associations de traitements inscrites sont celles qui seraient déplacées. Or, pour les raisons précédemment citées, l'association IsaKd serait réservée dès la 2^e intention de traitement et ne déplacerait que l'association DVd. Ainsi, l'INESSS n'a conservé que celle-ci comme traitement comparateur. Cette modification vient accroître l'incidence budgétaire.
- Coût moyen par personne traitée : Le fabricant estime une durée de traitement d'environ ■ mois. L'INESSS s'est servi du modèle pharmacoeconomique pour déterminer une durée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

moyenne de traitement d'environ 1,8 an sur un horizon temporel de 3 ans et l'applique à IsaKd et à DVd. Cette modification accroît les coûts de traitement et ainsi l'impact budgétaire.

- Intégration des patients : Dans l'analyse du fabricant, l'ensemble des patients amorcent leur traitement en début d'année. Or, pour tenir compte de l'incidence des nouveaux cas qui surviendraient tout au long de l'année, l'INESSS les a plutôt intégrés graduellement. Cette modification réduit l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Sarclisa^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du MM R/R, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements				
Isa ^a	2 401 314 \$	6 682 686 \$	14 131 891 \$	23 215 891 \$
IsaKd	5 564 116 \$	16 237 763 \$	34 422 849 \$	56 224 728 \$
Nombre de personnes	28	66	138	158 ^b
IMPACT NET				
Établissements	2 650 608 \$	9 728 006 \$	20 921 680 \$	33 300 294 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^c			22 436 852 \$
	Scénario supérieur ^d			67 033 751 \$

Isa : Isatuximab; IsaKd : Association isatuximab/carfilzomib/dexamethasone.

- a Les coûts spécifiques pour Isa sont présentés pour faire ressortir leur importance relative au sein de l'association IsaKd.
- b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui amorcerait le traitement sur 3 ans.
- c Les estimations sont basées sur un taux de couverture de la RAMQ des patients atteints de myélome multiple de 100 %. Aucun ajustement à la hausse des estimations n'est donc effectué pour tenir compte des patients ayant une assurance privée.
- d Les estimations sont basées sur les parts de marché plus élevées d'IsaKd de 12,5, de 20 et de 40 % pour la 1^{re}, 2^e et 3^e année, respectivement.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de l'ordre de 33,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'association IsaKd. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 158 patients seraient traités au cours de ces années.

L'analyse de l'INESSS comporte plusieurs incertitudes, notamment en lien avec la proportion de patients couverts par la RAMQ en 1^{re} intention de traitement. En effet, à défaut d'information plus précise, l'INESSS a retenu le taux de couverture de la population générale selon les caractéristiques démographiques de l'étude IKEMA afin d'estimer les patients admissibles à un traitement. Toutefois, il est possible qu'en raison de la morbidité de la maladie, plus de patients soient couverts par la RAMQ. Ainsi, selon la méthode d'estimation employée, le nombre de patients traités en 2^e intention serait plus faible. Toutefois, selon les experts consultés, il semble plausible que l'association occupe aussi une part de marché plus importante en 2^e intention de traitement que celles anticipées. Cela accroîtrait l'incidence budgétaire. Ainsi, selon les analyses de sensibilité déterministes de l'INESSS, l'impact budgétaire pourrait se situer entre 22,4 M\$ et 67 M\$ sur 3 ans.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Notons aussi que le daratumumab est maintenant inscrit en 1^{re} intention en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone. Ainsi, l'impact budgétaire présenté sur cet horizon de 3 ans est vraisemblablement surestimé compte tenu qu'un patient ne serait plus admissible à un autre anti-CD38 à la progression de sa maladie.

Incidence budgétaire de l'inscription de Sarclisa^{MC} traduite en autres ressources médicales du système de santé

L'inscription de l'isatuximab, en association avec Kd, représente un coût important pour le système de santé québécois estimé à 33 300 293 \$ sur 3 ans pour le traitement de 158 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements de santé ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. Le remboursement de ce médicament pourrait leur imposer un fardeau économique difficile à gérer.

Coûts en soins de santé équivalant à 33 300 293 \$ sur 3 ans

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 \$/heure	391 768 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 \$/place	395 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	444 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 \$/jour	130 079 jours

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de traitements plus efficaces, mieux tolérés, dotés d'un mode d'administration plus accommodant, et qui améliorent la qualité de vie des personnes atteintes d'un MM R/R.
- Les données démontrent que l'ajout de l'isatuximab à l'association Kd procure un bénéfice clinique puisqu'il permet d'améliorer la survie sans progression des personnes atteintes d'un MM R/R qui n'ont jamais été exposées à un anticorps ciblant le CD38.
- L'ajout de l'isatuximab à l'association Kd augmente la toxicité déjà importante de ce traitement.
- Comparativement à l'association DVd (traitement usuel), l'IsaKd semble avoir une efficacité similaire, un profil d'effet indésirable différent, mais une innocuité différentielle non évaluée, un mode d'administration moins favorable et un schéma thérapeutique plus exigeant. Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement des personnes atteintes d'un MM R/R.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du traitement pour l'association IsaKd est de 40 105 \$ pour le premier cycle de 28 jours et de 31 148 \$ pour les cycles subséquents. Ces coûts, par cycle de 28 jours, sont supérieurs à ceux de son comparateur, soit l'association DVd (entre 31 579 \$ et 8 091 \$ pour les 6 premiers cycles de 28 jours puis 7 774 \$ pour les suivants).
- Les analyses du fabricant comparant l'association IsaKd aux associations Kd et DVd n'ont pas été retenues par l'INESSS respectivement parce que le comparateur n'était pas pertinent et que l'ensemble des conséquences pour le patient et le système de santé n'étaient pas mesurées de manière adéquate. Il a plutôt réalisé une analyse coût-conséquences dont il ressort que :
 - l'efficacité semble comparable entre les associations IsaKd et DVd, alors que ces associations comportent un profil d'effet indésirable différent;
 - le coût de l'association IsaKd, selon une durée de traitement moyenne de 2,7 ans, est plus élevé que celui de l'association DVd. En effet, le coût de traitement par l'association IsaKd s'élève à 856 460 \$ comparativement à 306 423 \$ pour l'association DVd;
 - Selon une durée de traitement moyenne de 2,7 ans, l'association IsaKd est administrée avec une fréquence et un nombre de perfusions plus élevés (70 contre 45) ainsi qu'avec une durée de perfusion supérieure à celle de DVd (3,5 heures contre environ 30 minutes), ce qui entraîne des conséquences significatives pour le patient et le réseau de santé.
- Rappelons aussi :
 - En considérant les prix soumis des différents traitements, même en excluant le coût de l'isatuximab, l'association IsaKd présenterait un coût de traitement toujours plus élevé que celui de DVd.
 - Une entente d'inscription a été conclue pour le daratumumab. Cela a pour effet que le coût de traitement par DVd, en tenant compte de rabais ou ristournes, est en réalité plus faible que celui présenté. Cela vient amplifier le constat précédent.
 - L'association DVd avait été jugée non efficiente lors de ses évaluations par l'INESSS.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux

- En raison du schéma d'administration exigeant du carfilzomib, l'inscription de l'association IsaKd nécessite davantage de ressources humaines et organisationnelles que l'association DVd, d'autant plus que cette dernière peut maintenant s'administrer par voie sous-cutanée et orale.
- Des coûts de 33,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les 3 premières années suivant l'inscription du l'isatuximab à l'association Kd. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 158 personnes seraient traitées au cours de ces 3 années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire l'isatuximab sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 2^e intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire (MM R/R).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Motifs de la position unanime

- Malgré certaines incertitudes, les membres sont d'avis que l'ajout de l'isatuximab à l'association carfilzomib/dexaméthasone (Kd) procure des bénéfices cliniques et que son profil d'innocuité est acceptable; les effets indésirables que l'association isatuximab/Kd (IsaKd) provoque peuvent être pris en charge adéquatement.
- Puisque l'efficacité de l'association IsaKd est similaire à celle de l'association daratumumab/bortézomib/dexaméthasone (DVd), son innocuité différentielle est inconnue, son mode d'administration est moins favorable et son schéma d'administration est plus exigeant, les membres considèrent que cette trithérapie ne constitue qu'une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'un MM R/R qui n'ont pas été exposés à un anti-CD38.
- L'association IsaKd est un traitement comportant un coût important et est jugé non efficient par les membres en comparaison avec l'association DVd. Ils rappellent d'ailleurs que cette association avait de plus été jugée non efficiente lors de ses évaluations. Le coût supplémentaire généré par cette association (environ 550 000 \$) pour le traitement d'un patient n'est pas justifié au regard de l'absence de bénéfices cliniques qu'il apporte. Les membres sont sensibles au fait que même en excluant le coût de l'isatuximab, l'association IsaKd présente un coût de traitement toujours plus élevé que DVd.
- Les membres estiment que l'association IsaKd comporte des modalités d'administration qui pourraient avoir une incidence importante sur le quotidien des patients atteints d'un MM R/R, et ce, sans la démonstration de bénéfices incrémentaux. De plus, le réseau de santé serait également mobilisé davantage pour permettre son administration, alors qu'une solution de remplacement entièrement sous-cutanée ou orale est maintenant disponible.
- Le traitement de 158 patients sur 3 ans représente une incidence budgétaire importante pour les établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association IsaKd pour le traitement du MM R/R ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Advenant une entente d'inscription pour l'isatuximab, l'indication reconnue proposée sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de 2^e intention ou plus du MM R/R serait la suivante :

- ◆ en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les personnes :
 - ayant déjà reçu au moins une intention de traitement;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

Il est à noter que l'isatuximab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant la protéine CD38, si celui-ci a été administré pour le traitement du myélome multiple.

Il est également à noter qu'en l'absence de progression de la maladie, l'ajout de l'isatuximab est autorisé chez les personnes ayant commencé un traitement associant le carfilzomib et la dexaméthasone, pour autant que celles-ci satisfassent aux exigences de la présente indication.

Kyprolis^{MC}

- Dans un souci de cohérence, advenant l'inscription de l'isatuximab, en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire, une indication reconnue devrait être ajoutée au carfilzomib sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée est la suivante :
 - ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, selon l'indication reconnue pour l'isatuximab.

- De plus, toujours dans un souci de cohérence, des modifications aux indications reconnues pour le carfilzomib sur la *Liste des médicaments – Établissements* devraient être effectuées. Les modifications proposées aux indications reconnues sont les suivantes :
 - ◆ en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé à la suite d'un à trois traitements pharmacologiques;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

Il est à noter que le carfilzomib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur du protéasome, à l'exception du bortézomib, si celui-ci a été administré pour le traitement du myélome multiple.

- ◆ en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple récidivant, chez les personnes :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

- dont la maladie a progressé à la suite d'un à trois traitements pharmacologiques; et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 3 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

Les autorisations sont données pour un maximum de 18 cycles de traitement.

Il est à noter que le carfilzomib n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un inhibiteur du protéasome, à l'exception du bortézomib, si celui-ci a été administré pour le traitement du myélome multiple.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192 (9):E199-E205.
- **Bobin A, Liuu E, Moya N, et coll.** Multiple myeloma: An overview of the current and novel therapeutic approaches in 2020. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2885.
- **Botta C, Martino EA, et coll.** Treatment of lenalidomide exposed or refractory multiple myeloma: Network meta-analysis of lenalidomide-sparing regimens. *FrontOncol* 2021;11: 643490.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer [SCC].** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2021.
- **Das S, Juliana N, Yazit NAA, et coll.** Multiple myeloma: challenges encountered and future options for better treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1649.
- **Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et coll.** Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1327-37.
- **Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et coll.** Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):27-38.
- **Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S.** Treatment options for patients with heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022:S2152-2650(22)00015-5.
- **European Medicines Agency (EMA).** Assessment report for Isatuximab (Sarclisa). EMA/CHMP/186236/2021. 25 février 2021. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>.
- **Hemminki K, Försti A, Houlston R, et coll.** Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer* 2021;149(12):1980-96.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Myélome multiple. Québec. Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2019/Darzal_ex_2019_07_Version_Modifiee.pdf
- **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER cancer statistics review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021 (page consultée le 26 mars 2022).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Kumar S, Paiva B, Anderson KC et coll.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):e328–e346.
- **Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et coll.** Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10292):2361-71.
- **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et coll.** Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv52-61.
- **Mikhael J, Ismaila N, Cheung M, et coll.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1228-63.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 4.2022–December 14, 2021. Disponible à : <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445>
- **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et coll.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9.
- **Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et coll.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754-66.
- **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et coll.** Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
- **Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et coll.** Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018;103(12):2079-87.
- **van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL.** Multiple myeloma. *Lancet* 2021;397(10272):410-27.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).