

**ABECMA<sup>MC</sup>**

**Myélome multiple**

**Avis transmis au ministre en août 2021**

**Marque de commerce :** Abecma

**Dénomination commune :** Idécabtagène vicleucel

**Fabricant :** Celgene

**Forme :** Suspension pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 450 000 000 cellules CAR-T

### **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 Abecma<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire.

### **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 experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus à 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 que 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'idécabtagène vicleucel (ide-cel) est une thérapie basée sur l'expression d'un récepteur antigénique chimérique à la surface des cellules T (CAR-T) qui cible l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), exprimé à la surface des cellules saines et cancéreuses. Le traitement est préparé à partir des cellules mononucléées du sang périphérique collectées par leucaphérèse chez le patient auquel le traitement est destiné. Les cellules mononucléées sont enrichies en lymphocytes T génétiquement modifiés *ex vivo* par transduction avec un vecteur lentiviral, afin d'exprimer un récepteur antigène chimérique (CAR) comprenant un fragment variable à chaîne unique (scFv) d'un anticorps murin spécifique à l'antigène BCMA couplé aux domaines de costimulation CD137 (4-1BB) et CD3-zêta. Les cellules CAR-T anti-BCMA sont amplifiées avant d'être réintroduites chez le patient par perfusion, où elles peuvent reconnaître et détruire les cellules cibles qui expriment l'antigène BCMA. Le processus de fabrication et la livraison des cellules CAR-T au centre hospitalier prennent environ quatre semaines. Durant cette période, les patients reçoivent une chimiothérapie de transition, si nécessaire, pour contrôler l'évolution de la maladie, et une chimiothérapie de lymphodéplétion à base de cyclophosphamide et de fludarabine. Néanmoins, des échecs de fabrication et des complications, tels des événements indésirables ou un décès, peuvent survenir et empêcher l'administration de la thérapie.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour l'ide-cel, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique « pour le traitement des patients adultes présentant un myélome multiple qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie est réfractaire au dernier traitement administré ».

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Abecma<sup>MC</sup> par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Il s'agit du quatrième traitement CAR-T évalué par l'INESSS, après le tisagenlecleucel (tisa-cel [Kymriah<sup>MC</sup>]) ([INESSS 2019](#)), l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel [Yescarta<sup>MC</sup>]) ([INESSS 2019](#)) et le brexucabtagène (brexu-cel [Tecartus<sup>MC</sup>]) ([INESSS 2021](#)).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui affecte les plasmocytes responsables de la sécrétion d'anticorps et de la réponse immunitaire. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, dont la guérison est rare. Il représente la deuxième hémopathie la plus répandue (10 à 17 %), après le lymphome non hodgkinien (Manapuram 2018, Siegel 2021). En 2020, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 860 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués au Québec et que 420 personnes en sont décédées.

Le myélome multiple se caractérise par des périodes de maladie progressive symptomatique et de maladie contrôlée par des traitements. 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'hyperviscosité, les cytopénies ainsi qu'une défaillance immunitaire qui se manifeste par une vulnérabilité accrue aux infections. Ce type de

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).
--

cancer affecte davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 69 ans (Bobin 2021, Pulte 2021). La survie médiane est quant à elle estimée entre 4 et 10 ans, selon l'âge au diagnostic, le risque cytogénétique et le stade de la maladie d'après les critères du système international de stadification (ISS) (Bobin, Moreau 2017, Palumbo 2015, Pulte 2015).

En première intention, le traitement du myélome multiple dépend de l'admissibilité à une chimiothérapie d'induction, 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 l'usage du bortézomib (Velcade<sup>MC</sup> et versions génériques) en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone (CyBorD) ou de la lénalidomide (Revlimid<sup>MC</sup>) combinée à la dexaméthasone (Ld). À la progression de la maladie, les options thérapeutiques dépendent du traitement reçu en première intention et de l'état de santé global du patient. La trithérapie constitue alors généralement le traitement standard. Le daratumumab (Darzalex<sup>MC</sup>) en association avec la dexaméthasone et la lénalidomide (DLd) ou le bortézomib (DVd), ainsi que le carfilzomib (Kyprolis<sup>MC</sup>) combiné à la dexaméthasone, avec la lénalidomide (KLd) ou sans (Kd), peuvent être administrés. Le protocole CyBorD ou l'association bortézomib et dexaméthasone (Vd) peuvent parfois être des options si la durée de la première 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<sup>MC</sup>), administrée en association avec la dexaméthasone (Pd), et le carfilzomib, combiné à la dexaméthasone (Kd), constituent les principales options de traitement chez les patients qui ont déjà été exposés au daratumumab et dont la maladie est réfractaire à la lénalidomide ou au bortézomib. Lorsque la maladie devient penta-réfractaire ou que les patients sont trop fragilisés par celle-ci, une chimiothérapie de sauvetage, par exemple à base d'agents alkylants avec ou sans dexaméthasone, peut être administrée. Les patients ne pouvant recevoir aucun de ces traitements se voient offrir des soins de confort. À ce stade de la maladie, les médianes de survie sans progression et de survie globale sont estimées entre 3 et 4 mois et 8 et 15 mois, respectivement (Mikhael 2020).

### **Besoin de santé**

Un myélome multiple nouvellement diagnostiqué est généralement sensible à une variété de médicaments. Cependant, bien que la réponse aux traitements de première intention soit fréquemment durable, aucun des traitements disponibles n'est curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Les patients atteints de myélome multiple recevront donc au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement. À chaque rechute, la maladie devient de plus en plus difficile à traiter par les options thérapeutiques existantes et l'espérance de vie des patients diminue. En quatrième intention de traitement ou plus, seules quelques options thérapeutiques peuvent être offertes au Québec aux patients qui ont déjà reçu au moins trois traitements comprenant un IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38. Bien que l'efficacité de certains de ces traitements, notamment celle des associations Pd et Kd, soit avérée, l'ampleur des bénéfices est relativement modeste par rapport aux trithérapies. De plus, le carfilzomib est difficile à tolérer et peut entraîner de la cardiotoxicité, sans compter que son schéma d'administration standard est exigeant. L'efficacité des autres traitements offerts n'est, quant à elle, pas avérée ou est très modeste. Ainsi, il est souhaitable d'avoir des options de

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).
--

traitements supplémentaires pouvant prolonger la vie des patients, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration oral ou nécessitant moins de déplacements au centre hospitalier. Il existe donc un besoin de thérapies plus efficaces, sécuritaires et maintenant la qualité de vie.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude KarMMa (Anderson 2021, Munshi 2021, Oriol 2021), complétée par des données de qualité de vie (Delforge 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC), dont l'une est publiée (Jagannath 2020), ont également été appréciées.

#### Étude KarMMa

Il s'agit d'un essai de phase II, à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité de l'ide-cel. Il inclut 140 adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ayant déjà reçu deux cycles consécutifs ou plus d'au moins trois traitements incluant un IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38, dont la maladie est réfractaire à la dernière thérapie administrée. Ces sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une maladie mesurable. Ceux ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches étaient exclus.

L'administration de l'ide-cel était séquentiellement précédée d'une leucaphérèse et d'une chimiothérapie de lymphodéplétion. Cette dernière consistait en l'administration, par voie intraveineuse, de cyclophosphamide (300 mg/m<sup>2</sup> par jour/3 jours) et de fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup> par jour/3 jours) débutant cinq jours avant l'injection des cellules CAR-T (jour -5, -4 et -3). L'ide-cel était administré au jour 0, par perfusion intraveineuse, à raison d'une dose cible de 150 x 10<sup>6</sup> (n = 4), 300 x 10<sup>6</sup> (n = 70) ou 450 x 10<sup>6</sup> (n = 54) lymphocytes T viables exprimant le CAR-T. Un traitement de transition auquel les patients avaient déjà été exposés pouvait être administré pour maîtriser la maladie entre la leucaphérèse et les 14 jours précédant l'instauration de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Les patients étaient hospitalisés pendant 14 jours après la perfusion. Notons que sur les 140 patients ayant subi une leucaphérèse, 128 ont pu recevoir l'ide-cel. Le retraitement par l'ide-cel était permis selon certaines conditions.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse tumorale objective chez la population traitée, déterminé par un comité indépendant. L'hypothèse nulle est rejetée pour ce paramètre si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à 50 %. Si cela s'avère, le taux de réponse complète ou complète stricte est évalué selon une hypothèse nulle de 10 %. Aucune correction statistique n'a été effectuée pour les autres paramètres secondaires et les analyses de sous-groupes. Les principaux résultats, obtenus après des suivis médians de 13,3 et 24,8 mois chez la population traitée ainsi que chez celle ayant reçu la dose cible reconnue au Canada (450 x 10<sup>6</sup> cellules CAR-T), 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 KarMMA (Anderson 2021, Munshi 2021, Oriol 2021)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Idécabtagène vicleucel			
	Population traitée (n = 128)		Population ayant reçu une dose de 450 x 10 <sup>6</sup> cellules CAR-T (n = 54)	
	Pourcentage de patients ou durée	IC95 %	Pourcentage de patients ou durée	IC95 %
<b>ANALYSE PRINCIPALE : SUIVI MÉDIAN DE 13,3 MOIS (14 JANVIER 2020)</b>				
Réponse tumorale objective <sup>b</sup>	73 %	66 à 81 %	81 %	69 à 91 %
Réponse complète ou complète stricte <sup>c</sup>	33 %	25 à 41 %	39 %	26 à 53 %
Durée médiane de la réponse	10,7 mois	9 à 11,3 mois	11,3 mois	10,3 à 11,4 mois
Survie médiane sans progression	8,8 mois	5,6 à 11,6 mois	12,1 mois	8,8 à 12,3 mois
Maladie résiduelle minimale négative (10 <sup>-5</sup> ) <sup>d</sup>	26 %	nd	28 %	nd
<b>MISE À JOUR : SUIVI MÉDIAN DE 24,8 MOIS (21 DÉCEMBRE 2020)</b>				
Survie médiane globale	24,8 mois	20 à 31 mois	24,8 mois	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; MRM : Maladie résiduelle minimale.

a Hormis la survie globale, tous les paramètres d'efficacité ont été évalués selon le comité indépendant.

b Défini par l'obtention d'une réponse partielle ou mieux selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Kumar 2016).

c Défini par l'obtention d'une réponse complète ou d'une réponse complète stricte selon les critères de l'IMWG (Kumar).

d Défini par l'obtention, dans la population présentant une réponse complète ou complète stricte ayant pu être évaluée, d'un nombre de cellules tumorales persistant dans la moelle inférieure au seuil de 10<sup>-5</sup> (1 cellule tumorale/100 000 cellules), à toutes les évaluations prédéfinies. La totalité des patients ayant pu être évalués ont obtenu une MRM négative.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. Le devis ouvert et l'absence de traitement comparateur constituent ses principales limites. Le nombre peu élevé de sujets ayant reçu la dose cible de 450 x 10<sup>6</sup> cellules CAR-T recommandée au Canada restreint également l'interprétation des résultats. Des risques de biais, entre autres de détection, sont présents.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets, ni des investigateurs. Les paramètres subjectifs ont toutefois été évalués par un comité indépendant selon des critères reconnus (Kumar 2016), ce qui atténue le risque de biais de détection.
- L'absence de comparateur est une limite importante, car elle ne permet pas d'évaluer l'ampleur de l'effet. Néanmoins, un devis non comparatif est jugé acceptable dans une population ayant déjà reçu six traitements en médiane, comme celle de l'étude KarMMA, car aucun traitement avéré efficace n'est disponible à ce stade de la maladie. L'INESSS estime toutefois que l'ide-cel serait majoritairement offert en quatrième intention de traitement. À ce stade, une étude comparative est réalisable, comme en témoigne celle en cours sur des patients ayant reçu deux à quatre traitements antérieurs (KarMMA 3; [NCT03651128](#)). Ce constat limite la portée des résultats.

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).

- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour une étude de phase II qui est de nature exploratoire. Bien que la survie globale eût été plus informative de l'efficacité du traitement à ce stade de la maladie, un devis sans traitement comparateur ne permet pas d'apprécier ce type de paramètre.
- Le plan statistique est adéquat pour évaluer la réponse tumorale objective et la réponse complète ou complète stricte dans la population traitée. Les seuils retenus pour les tests d'hypothèse statistique utilisés pour l'évaluation de ces paramètres sont jugés acceptables. Les autres paramètres secondaires sont exploratoires en l'absence de correction statistique.
- Il aurait été souhaitable que les analyses d'efficacité aient été réalisées sur la population en intention de traiter, car cela permet d'éviter les biais liés au non-respect du protocole ainsi que ceux liés au fait que certains patients ne reçoivent pas le traitement CAR-T (9 % dans l'étude KarMMA : décision du patient ou du médecin (n = 7), décès, (n = 2) progression de la maladie (n = 1), événement indésirable (n = 1) ou échec de fabrication des cellules (n = 1)). Notons que des analyses de sensibilité ont toutefois été effectuées sur cette population.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 61 ans, 45 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0, 35 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé, 16 % une maladie de stade III selon les critères ISS, 39 % des plasmocytomes extramédullaires, et 14 % une insuffisance rénale modérée. Seul un patient avait une insuffisance rénale sévère. Les sujets avaient reçu un nombre médian de six traitements antérieurs, environ 84 % d'entre eux étaient réfractaires à trois types de traitements et 26 % à cinq. La plupart avaient eu une greffe autologue de cellules souches (94 %) et 34 % en avaient reçu plus d'une.
- Un traitement de transition a été administré à 88 % des patients avant la perfusion de lymphocytes CAR-T. Environ 4 % des patients ont obtenu une réponse tumorale objective à ce traitement.
- Selon les experts consultés, la population étudiée, bien que hautement sélectionnée, correspond à celle qui serait traitée à l'ide-cel au Québec, soit une population relativement jeune pour cette maladie, présentant un bon état de santé global, peu de comorbidités telles que l'insuffisance rénale et ayant déjà reçu la plupart des traitements avérés efficaces. Cette population ne représente toutefois pas celle globalement rencontrée en pratique clinique, où la majorité des patients sont plus âgés lorsqu'ils atteignent ce stade de la maladie et présentent souvent des comorbidités.

Les résultats de l'analyse principale montrent que l'ide-cel entraîne une réponse tumorale objective chez 73 % des patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire. L'INESSS juge ce résultat cliniquement important dans cette population ayant déjà reçu six traitements en médiane, mais il lui est difficile d'apprécier l'ampleur de l'effet en raison, notamment, de l'absence de comparateur. Des analyses de sensibilité effectuées sur la population en intention de traiter (ITT, n = 140) indiquent, quant à elles, un taux de réponse (67 % [IC95 % 59 à 75]) de même ordre de grandeur que celui obtenu dans la population traitée. Quant à celui observé avec la dose cible de  $450 \times 10^6$  cellules CAR-T, il semble supérieur, ce qui est rassurant. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis indiquent que les taux de réponse tumorale objective semblent relativement uniformes indépendamment des

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).

caractéristiques initiales des patients, à l'exception de ceux ayant une maladie de stade III selon l'ISS, qui semblent moins répondre (< 50 %). Ces sous-analyses sont toutefois exploratoires et ne permettent pas de tirer des conclusions différentes de celles de la population traitée.

Par ailleurs, l'ide-cel semble induire des réponses profondes, comme en témoigne le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou mieux, jugé très élevé si l'on considère qu'il est généralement inférieur à 15 % avec les traitements habituellement administrés chez des patients multi-traités et multi-réfractaires (Attal 2019, Dimoupoulos 2016, San Miguel 2013). En outre, la totalité des patients présentant une réponse complète ou complète stricte (ayant pu être évalués) est parvenue à obtenir un statut de maladie résiduelle minimale négatif au seuil stringent de  $10^{-5}$ , ce qui est également significatif, car la profondeur de la réponse est associée à un meilleur pronostic (Mina 2020). Ces derniers représentent 26 % de la population traitée. Les résultats montrent également que l'effet de l'ide-cel survient rapidement (délai médian avant la réponse d'un mois) et que la réponse semble durable. La médiane de survie sans progression est considérée comme intéressante à ce stade de la maladie, et ce, particulièrement chez ceux ayant obtenu une réponse complète ou complète stricte (20,2 mois [IC95 % de 12,3 à non estimable]). En l'absence d'un groupe contrôle, toutefois, il est difficile d'apprécier la portée de ce résultat. Enfin, 28 patients ont été retraités à l'ide-cel; un taux de réponse tumorale objective de 21 % (réponses partielles seulement) et une durée de la réponse variant de 1,9 à 6,8 mois ont été rapportés, ce qui est jugé modeste.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés par tous les patients. Plus de 70 % d'entre eux ont été attribués à l'ide-cel ou à la lymphodéplétion. Parmi ceux les plus fréquemment observés, notons la fatigue (34 %), l'hypophosphatémie (30 %), les nausées (29 %), l'hypocalcémie (27 %) et la pyrexie (25 %). Les plus préoccupants sont toutefois les cytopénies, le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et les toxicités neurologiques. Ainsi, des cytopénies de grade 3 ou plus, attribuables au traitement ou aux symptômes de la maladie, ont été observées chez 96 % des patients; les plus fréquentes sont, dans l'ordre, les neutropénies (89 %), l'anémie (60 %), les thrombocytopénies (52 %), les leucopénies (39 %), les lymphopénies (27 %) et les neutropénies fébriles (25 %). Environ 20 et 47 % des patients, respectivement, présentaient toujours une neutropénie ou une thrombocytopénie plus de 100 jours après la perfusion. Un SRC a été rapporté chez 85 % des patients, dont 5 à 10 % étaient de grade 3 ou plus (Munshi, FDA 2020). Cinquante-deux pourcent des patients traités par l'ide-cel ont dû recevoir du tocilizumab pour la prise en charge d'un SRC et 15 %, un glucocorticoïde. Quant aux événements neurologiques, 18 % des patients en ont fait état; 3 % de ceux-ci étaient de grade 3 ou plus. Leur incidence semble toutefois plus élevée chez ceux ayant reçu une dose de  $450 \times 10^6$  cellules CAR-T (6 %). Des glucocorticoïdes (7,8 %) et du tocilizumab (2,3 %) sont les principaux traitements qui ont été administrés pour la prise en charge des neurotoxicités. Environ ■ % des patients ont dû être admis aux soins intensifs en raison d'un SRC, pour une durée médiane de ■ jours. Enfin, 9 décès sont survenus en raison d'un effet indésirable, mais seuls 4 à 7 d'entre eux seraient dus au traitement (Munshi, FDA). Notons que l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 est très élevée dans les huit premières semaines (98,4 %), mais décroît par la suite pour atteindre 42,6 % entre le troisième et le sixième mois suivant la perfusion. L'INESSS est d'avis que la toxicité de l'ide-cel est importante, et ce, malgré le fait que les effets indésirables rapportés sont attendus, puisque similaires à ce qui est observé avec les autres thérapies CAR-T actuellement remboursées et que leur prise en charge permet d'en réduire la fréquence et la gravité.

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).

Des données sur la qualité de vie, issues de l'étude KarMMa, ont été présentées au congrès de l'European Hematology Association (EHA), en 2020 (Delforge). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et le *Multiple Myeloma 20 items* (QLQ-MY20) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont des outils reconnus et validés. Notons qu'au moins 93 % des patients évaluables (n = 120) les ont remplis au début de l'étude et seulement 10 % (n = 13) au mois 15. Les scores moyens obtenus à chacune des évaluations avec le QLQ-C30 apparaissent comparables à ceux de la population générale tels que rapportés dans l'étude de Nolte (2019). Une légère amélioration de la qualité de vie cliniquement et statistiquement significative est observée avec cette échelle, et ce, jusqu'à 15 mois de suivi par rapport aux valeurs initiales. Par ailleurs, l'échelle QLQ-MY20 montre une amélioration statistiquement et cliniquement significative des symptômes de la maladie jusqu'au mois 15. En revanche, bien que les effets indésirables ne semblent pas être associés à une détérioration de la qualité de vie par rapport aux valeurs initiales, la proportion de patients qui rapporte une telle détérioration triple entre le jour 1 et le mois 9. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car l'étude présente des limites (forte attrition pouvant entraîner un biais de sélection des patients, étude non comparative) qui peuvent mener à une surestimation de la qualité de vie. Par conséquent, l'INESSS ne peut tirer de conclusion fiable sur l'effet de l'ide-cel sur la qualité de vie des patients.

Une mise à jour des données d'efficacité a été effectuée après environ 12 mois de suivi additionnel (suivi médian de 24,8 mois, décembre 2021) (Anderson, Oriol). Les résultats obtenus corroborent ceux qui ont été observés lors de l'analyse précédente (taux de réponse et survie sans progression) et confirment la durabilité de la réponse (médiane de 10,9 mois [IC95 % de 9,0 à 11,4]) dans la population traitée, ce qui est rassurant. Comme attendu, celle-ci est particulièrement longue chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou mieux, avec une médiane de 21,5 mois (IC95 % de 12,5 à non estimable). Ces patients représentent environ le tiers de la cohorte. En ce qui concerne la survie globale, la médiane est de 24,8 mois (IC95 % de 19,9 à 31,2) dans l'ensemble de la population traitée, ce qui est jugé cliniquement important à ce stade de la maladie. L'effet semble relativement homogène dans la plupart des sous-groupes examinés, et ce, sans égard notamment au nombre de traitements reçus et à l'âge des patients. Cependant, en raison des limites méthodologiques relevées, l'ampleur de cet effet ne peut être quantifiée. De plus, contrairement aux autres traitements à base de cellules CAR-T actuellement remboursés, les données à plus long terme ne permettent pas d'envisager que l'ide-cel puisse induire une rémission à long terme chez un certain nombre de patients. De fait, les courbes de survie globale laissent plutôt entrevoir une diminution constante du pourcentage de patients en vie dans le temps, et ce, même chez ceux ayant obtenu une réponse complète ou mieux. Pour ce qui est de l'innocuité, aucun nouveau signal n'est apparu.

#### Comparaison entre l'ide-cel et les traitements usuels

Dans le contexte québécois actuel, comme mentionné précédemment, les principales options thérapeutiques offertes aux patients atteints d'un myélome multiple qui ont déjà reçu au moins trois traitements comprenant un IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38, sont les associations Pd et Kd. D'autres traitements, notamment des chimiothérapies de secours à base d'agents alkylants ou des médicaments utilisés à une intention antérieure, sont également administrés. Puisqu'aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité de l'ide-cel à celle des traitements usuels administrés pour

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).
--

le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire, deux comparaisons indirectes ont été appréciées.

#### *Première comparaison indirecte*

La première comparaison indirecte non publiée est non ancrée et ajustée par appariement entre les patients de l'étude KarMMa et ceux de l'étude MAMMOTH (Gandhi 2019). Cette dernière est un essai rétrospectif qui a pour but d'analyser l'efficacité de plusieurs traitements standards administrés chez des patients atteints de myélome multiple réfractaire à un anticorps anti-CD38 (entre autres, daratumumab en association avec un IMiD ou un IP; carfilzomib en association avec un agent alkylant ou un IMiD; élotuzumab en association avec un IMiD; régime de type PACE). Le fabricant a utilisé les données agglomérées des patients (n = 249) qui répondaient aux critères d'admissibilité de l'étude KarMMa. Le suivi médian est de ■ mois pour l'étude MAMMOTH et de ■ mois pour l'étude KarMMa. Les paramètres analysés sont le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale. L'INESSS juge ces paramètres d'évaluation pertinents pour l'analyse. L'innocuité n'a quant à elle pas été comparée.

Bien que le paramètre principal d'évaluation soit rapporté pour la population traitée, l'INESSS considère que les résultats issus de la comparaison avec la cohorte en ITT de l'étude KarMMa (n = 140) sont plus pertinents, car ils permettent de tenir compte du fait que tous les patients admissibles au CAR-T ne reçoivent pas le traitement. En effet, 9 % des patients de l'étude KarMMa n'ont pas été traités pour diverses raisons. Il est à noter que les résultats sont aussi rapportés pour la dose de 450 X 10<sup>6</sup> cellules CART (n = 54).

Les patients des deux cohortes ont été appariés à l'aide d'un score de propension obtenu par une analyse de régression logistique multivariée. L'ajustement prend en considération ■■■■■■.

La taille de la cohorte KarMMa après l'ajustement est réduite de ■ %, ce qui est jugé passable. En ce qui a trait à la population ayant reçu la dose de 450 X 10<sup>6</sup> cellules CAR-T, celle-ci est réduite de ■ % (n = ■). Il est à noter que plusieurs variables importantes, comme ■■■■■■, n'ont pas pu être ajustées. Il est donc difficile de se prononcer sur la réelle comparabilité des deux cohortes, même lorsqu'elles sont appariées. Par ailleurs, la définition des paramètres évalués diffère entre les deux études.

Ces résultats suggèrent une plus grande efficacité de l'ide-cel par rapport aux thérapies standards. En effet, les résultats sur le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale sont en faveur de l'ide-cel. Les résultats obtenus avec la dose de 450 X 10<sup>6</sup> cellules CAR-T semblent supérieurs, notamment pour la survie globale (médiane non atteinte). Cependant, ils sont empreints d'une grande incertitude du fait qu'ils proviennent d'une comparaison indirecte non ancrée. De plus, ceux spécifiques à la population ayant reçu la dose de 450 X 10<sup>6</sup> cellules CAR-T doivent être interprétés avec davantage de prudence, car il y a particulièrement peu de patients inclus dans cette analyse. En général, les résultats de cette comparaison indirecte semblent néanmoins plausibles.

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).

### *Deuxième comparaison indirecte*

Cette comparaison indirecte non ancrée (Jagannath) a été réalisée à l'aide de données de vie réelles provenant de 190 patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire qui ont reçu au moins trois traitements (incluant un IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38). Les mêmes paramètres que ceux de la comparaison précédente ont été évalués. La médiane de la durée de suivi est de 10,2 mois pour la cohorte historique (suivi maximum de 24 mois) et de 11,3 mois pour la cohorte de l'étude KarMMA (suivi maximum de 18,6 mois). L'innocuité n'a pas été comparée. La méthode du score de propension pondéré inversé tronqué a été utilisée pour ajuster les deux cohortes. Comme pour la première comparaison, plusieurs variables importantes n'ont pu être ajustées, telles que l'indice fonctionnel selon l'ECOG, le stade de la maladie et la présence de maladie extramédullaire.

Les résultats issus de cette comparaison vont dans le même sens que ceux de la comparaison précédente. En effet, comparés aux traitements standards, les résultats de chacun des paramètres évalués sont en faveur de l'ide-cel.

### *Limites des deux comparaisons indirectes*

De l'avis de l'INESSS, ces comparaisons comportent d'importantes limites et le niveau d'incertitude des résultats est extrêmement élevé. Parmi les principales limites, notons que les études incluses sont jugées de faible qualité méthodologique. De plus, il y a eu l'inclusion d'études dans lesquelles les patients ont reçu de nombreux traitements différents, ce qui accentue l'hétérogénéité des populations. Par ailleurs, n'étant pas ancrées par un comparateur commun, ces comparaisons indirectes reposent sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte par les ajustements, ce qui n'est pas le cas en raison du nombre important de données manquantes.

### *Conclusion*

Bien que l'incertitude soit très importante, considérant les résultats de survie globale de l'étude KarMMA jugés cliniquement importants par les cliniciens et ceux des comparaisons indirectes, l'INESSS juge que l'ide-cel procure un bénéfice d'efficacité, mais dont l'ampleur ne peut être quantifiée en raison de la trop grande incertitude des comparaisons. Quant à l'innocuité, aucune conclusion ne peut être tirée sur ce paramètre, car celui-ci n'a pas été évalué.

### **Perspective du patient**

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme Myélome Canada au cours de l'évaluation de l'ide-cel. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Un sondage sur l'ide-cel a été réalisé en ligne par Myélome Canada, entre le 17 décembre 2020 et le 4 janvier 2021. Un total de 388 personnes atteintes d'un myélome, provenant de toutes les provinces du Canada, y ont répondu : 161 (41,5 %) étaient admissibles à une thérapie CAR-T et 14 (3,6 %) en avaient déjà reçu une, dont deux personnes qui ont été traitées au Québec. Ces patients ont reçu une thérapie CAR-T durant les 24 mois précédant le sondage, dont une avec l'ide-cel. La majorité des répondants sont d'avis qu'il est important que les traitements nouvellement offerts contribuent à améliorer leur qualité de vie et entraînent moins d'effets indésirables que ceux déjà existants. Les effets indésirables qu'ils veulent éviter le plus sont ceux qui affectent les capacités cognitives et physiques.

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).
--

En ce qui concerne les attentes spécifiques au traitement CAR-T, les répondants espèrent qu'il leur entraîne moins d'effets indésirables, un meilleur contrôle de la maladie, une rémission prolongée ou totale, une meilleure qualité de vie et une meilleure santé générale. Parmi les six répondants qui ont reçu un traitement CAR-T, cinq ont trouvé leur traitement efficace ou extrêmement efficace et un patient a déclaré que son traitement n'avait pas été efficace. Trois personnes ont mentionné être en rémission; une autre précise qu'elle n'a pas obtenu la réponse profonde à laquelle elle s'attendait. Tous ont jugé les effets indésirables de plutôt tolérables à très tolérables, notamment pour la neutropénie et la diminution des capacités cognitives, qui ont été qualifiées d'extrêmement tolérables. Le traitement a amélioré la perspective de santé à long terme de toutes les personnes traitées. Deux d'entre elles soulignent néanmoins la longueur de la durée d'hospitalisation obligatoire de deux semaines.

En conclusion, les résultats du sondage indiquent que la thérapie CAR-T semble représenter une option à envisager pour environ un tiers des répondants. Néanmoins, 42 % des personnes restent indécises sur ce choix de traitement. Les attentes des patients semblent élevées et concentrées sur les avantages escomptés (entre autres, rémission prolongée ou totale). Les patients qui ont reçu un traitement avec un CAR-T semblent dans l'ensemble avoir vécu une bonne expérience de soins. La moitié d'entre eux indique être en rémission; pour l'autre moitié, les patients ont commencé un nouveau traitement à la suite de la récurrence de leur maladie.

### **Perspective du clinicien**

Au cours de l'évaluation de l'ide-cel, l'INESSS a reçu une lettre d'oncologues faisant partie du Groupe des maladies plasmocytaires du Québec (GMPQ). Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'Institut a consultés.

#### Lettre reçue

Les cliniciens énoncent les avantages qu'ils perçoivent de ce nouveau traitement. Globalement, ils font état du véritable défi que représente le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire chez des patients ayant été exposés aux trois principales classes de médicaments (IP, IMiD, anti-CD38) disponibles au Québec, avec des approches thérapeutiques très limitées et peu efficaces. En conséquence, ils mentionnent un très grand besoin de santé non comblé. Selon eux, les thérapies cellulaires et, en particulier les traitements de type CAR-T, offrent un nouvel espoir thérapeutique. Tous sont d'avis que les résultats obtenus avec l'ide-cel, jusqu'à présent, sont très impressionnants, considérant que les patients auxquels ce traitement serait proposé auraient une espérance de vie réduite à moins d'un an avec les traitements actuels. De plus, son administration en une seule dose lui procure un avantage indéniable. Toutefois, en raison de l'importante toxicité de l'ide-cel, ils estiment qu'il devrait être réservé aux patients en bon état général de santé et sans trop de comorbidités (en particulier sans cytopénie majeure préalable ni atteinte sévère de la fonction rénale). Ces cliniciens sont d'avis que l'ide-cel devrait être administré le plus rapidement possible après l'exposition à un IMiD, un IP et un anti-CD38, soit potentiellement en troisième intention de traitement. Enfin, ils plaident pour une implantation rapide de cette nouvelle approche thérapeutique, étant convaincus que la survie globale des patients québécois atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire pourra être nettement améliorée une fois qu'elle sera disponible.

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).
--

### Opinions des cliniciens consultés

Le myélome multiple est, à quelques exceptions près, une maladie incurable. Bien que celle-ci réponde généralement très bien et fréquemment de façon durable aux traitements de première intention, les cliniciens soulignent que la maladie récidive inévitablement et qu'à chacune de ces rechutes, elle devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter. Au Québec, les patients qui ont reçu antérieurement la lénalidomide et le bortézomib et qui y sont réfractaires ou intolérants, et qui ont de plus été exposés au daratumumab ont peu d'options de traitements. Dans la plupart des cas, ils se voient offrir les associations Pd ou Kd. Ces bithérapies ont toutefois une efficacité généralement moindre que les trithérapies et, à ce stade de la maladie, elles ne permettent de prolonger la vie des patients que de quelques mois tout au plus. Par ailleurs, aucun traitement avéré efficace n'est disponible au Québec pour ceux dont la maladie est réfractaire aux trois principales classes de médicaments (IP, IMiD, anti-CD38). Aussi d'autres options thérapeutiques sont-elles nécessaires.

Les cliniciens conviennent que les données appuyant l'usage de l'ide-cel chez les patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire ayant déjà reçu au moins trois traitements proviennent d'études de faible qualité méthodologique. Néanmoins, ils sont d'avis que leurs résultats plaident en faveur d'une efficacité supérieure à celle attendue chez des patients à ce stade de la maladie. De fait, les données examinées montrent que l'ide-cel induit une réponse tumorale objective chez un nombre de patients qu'ils jugent cliniquement important et que cette réponse est profonde (complète ou mieux) chez un pourcentage impressionnant à ce stade de la maladie. En outre, elle survient rapidement et elle semble durable. Ils admettent toutefois que l'ampleur du bénéfice, notamment en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale, ne peut être quantifiée en l'absence d'un comparateur. De plus, ils demeurent prudents quant à la capacité de ce traitement d'induire une rémission prolongée aux patients. Si cela s'avère, ils sont plutôt d'avis que ce sera chez une minorité de patients. Bien qu'ils mentionnent que le profil d'innocuité de l'ide-cel est plutôt similaire à celui observé en clinique avec les CAR-T anti-CD19, soit des cytopénies, des SRC et des neurotoxicités, les cliniciens sont d'avis que ce traitement a un potentiel de toxicité très sévère, et que, pour cette raison, il devrait être réservé à des patients présentant un bon état de santé global et peu de comorbidités, comme ceux de l'étude KarMMa. Pour ces patients, ils jugent la toxicité acceptable. Les perfusions de lymphocytes CAR-T sont effectuées dans des centres spécialisés et l'expérience acquise par les cliniciens dans les deux dernières années leur permet de mieux gérer les effets indésirables notamment en intervenant plus précocement, ce qui permet de prévenir des séjours hospitaliers compliqués.

Selon les cliniciens, l'option de retraitement telle que permise dans l'étude KarMMa demeure hautement expérimentale et sa pertinence est mise en doute étant donné les modestes résultats obtenus. Ils sont d'avis que des études supplémentaires sont nécessaires avant de se positionner sur le retraitement. Par ailleurs, ils pensent que Santé Canada a décidé d'inclure dans l'indication octroyée à l'ide-cel une mention indiquant que la maladie doit être réfractaire au dernier traitement administré, afin d'éviter qu'un patient ne soit exposé qu'à un cycle ou deux d'un IMiD, d'un IP ou d'un anticorps ciblant le CD38 pour avoir accès plus rapidement à une thérapie CAR-T. Ils sont en accord avec cette mention, mais ils spécifient qu'il ne devrait pas être demandé dans l'indication reconnue que la maladie soit réfractaire aux trois classes de médicaments.

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 cliniciens sont d'avis que si l'ide-cel est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il serait probablement offert à tous les patients en quatrième intention ou plus dont l'état de santé leur permettrait de le recevoir. À terme toutefois, il deviendrait le traitement de quatrième intention privilégié chez cette sous-population de patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire.

### **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 récidivant ou réfractaire est une maladie incurable, avec un sombre pronostic en quatrième intention de traitement ou plus.
- Les options thérapeutiques disponibles après l'utilisation d'un immunomodulateur (IMiD), d'un inhibiteur du protéasome (IP) et d'un anticorps ciblant le CD38 sont peu nombreuses, et celles qui sont efficaces sont rares. Il y a un besoin non comblé important à ce stade de la maladie.
- L'ide-cel est une immunothérapie personnalisée qui consiste en la modification génique des lymphocytes T d'un patient pour qu'ils ciblent l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), exprimé à la surface des cellules saines et cancéreuses.
- Le processus de fabrication aux États-Unis est de quatre à cinq semaines, période pendant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir d'autres traitements pour limiter la progression de la maladie. Néanmoins, des échecs de fabrication et des complications peuvent survenir et empêcher l'administration de la thérapie.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose principalement sur une étude (KarMMa) dont le devis est de faible qualité méthodologique.
- Les résultats de cette étude indiquent que l'ide-cel entraîne un taux de réponse tumorale objective de 73 % et une survie médiane globale d'environ deux ans.
- En l'absence d'un groupe comparateur dans l'étude KarMMa, l'ampleur de l'effet ne peut être convenablement appréciée par rapport aux traitements usuels. Par ailleurs, les comparaisons indirectes réalisées semblent montrer que l'ide-cel est plus efficace que les traitements actuellement administrés en quatrième intention ou plus, mais l'ampleur du bénéfice est très incertaine.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique et les cliniciens expérimentés sont généralement capables de les prendre en charge.
- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés.
- En raison des nombreuses limites associées à l'analyse des données de qualité de vie, aucune conclusion fiable sur l'effet de l'ide-cel sur ce paramètre ne peut être tirée.
- Les données d'un récent sondage sur l'ide-cel réalisé par Myélome Canada indiquent que le traitement par un CAR-T serait une option à envisager pour environ un tiers des répondants. Néanmoins, plus de 40 % des répondants restent indécis sur ce choix de traitement. Les attentes des patients semblent élevées et concentrées sur les avantages escomptés (entre autres, rémission prolongée ou totale).

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).

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote reconnaissent majoritairement, bien que des incertitudes persistent, le caractère prometteur de l'idécabtagène vicleucel (ide-cel) pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire, chez les patients ayant déjà reçu au moins trois intentions de traitements comprenant un immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome (IP) et un anticorps ciblant le CD38.

#### Motifs de la position majoritaire

- Bien que les principales données examinées proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique (KarMMA), les résultats d'efficacité observés, notamment les taux de réponse tumorale objective et de réponse complète de même que la survie globale, sont jugés cliniquement importants et inattendus chez des patients rendus à un stade aussi avancé de la maladie. En conséquence, cela permet de reconnaître le caractère prometteur de l'ide-cel en quatrième intention de traitement ou plus. L'ampleur du bénéfice ne peut toutefois être appréciée adéquatement en l'absence de comparateur.
- Les résultats des comparaisons indirectes portent à croire que l'ide-cel aurait une efficacité supérieure à celle des traitements administrés de façon usuelle aux patients ayant reçu un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38. L'ampleur du bénéfice est toutefois très incertaine.
- L'ide-cel a un potentiel de toxicité très important et peut provoquer des effets indésirables fréquents et graves. En conséquence, cette toxicité n'est pas jugée acceptable pour tous les patients à ce stade de la maladie. Néanmoins, pour des patients en bon état général de santé et sans trop de comorbidités, le ratio risques/bénéfices pourrait être acceptable. Cela repose sur la considération du pronostic sombre de la maladie et du fait que les effets indésirables semblent survenir principalement dans les premières semaines suivant la dose unique du traitement CAR-T, qu'ils sont connus puisque similaires à ceux observés avec les autres CAR-T remboursés (cytopénies, syndrome de relargage des cytokines et neurotoxicités) et qu'ils peuvent être pris en charge adéquatement grâce à l'expérience acquise par les cliniciens au cours des dernières années.
- L'ide-cel pourrait répondre à un besoin de santé important en quatrième intention de traitement ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire après l'usage d'un IMiD, d'un IP et d'un anticorps anti-CD38, chez des patients bien sélectionnés qui pourraient tolérer ce traitement en raison notamment de leur état de santé globale et du fait qu'ils ont peu de comorbidités.
- La poursuite du développement de la preuve relative à l'efficacité et l'innocuité à long terme de cette thérapie CAR-T en myélome multiple est jugée essentielle en raison des nombreuses incertitudes soulevées et du peu de recul quant aux données disponibles. Les résultats d'une étude de phase III réalisée sur des patients ayant reçu de deux à quatre traitements KarMMA-3, ainsi que des données de vie réelle, pourraient réduire ces incertitudes. Par ailleurs, cette thérapie CAR-T anti-BCMA, intervention certes innovante, est la première évaluée dans le contexte de cette condition médicale.

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 minoritaire**

- L'ensemble des données d'efficacité examinées proviennent d'études de faible qualité méthodologique, sans traitement comparateur.
- Bien que les résultats d'efficacité, notamment les taux de réponse tumorale objective et de réponse complète, soient cliniquement intéressants à ce stade de la maladie, ils sont très incertains et l'ampleur de l'effet ne peut être quantifiée en l'absence de comparateur.
- Une étude de phase III comparative est réalisable à l'intention de traitement où l'ide-cel serait principalement administré (quatrième intention), puisqu'une telle étude est en cours de réalisation sur des patients ayant reçu de deux à quatre traitements (KarMMa-3).
- L'avantage présumé de survie globale issu des comparaisons indirectes est jugé extrêmement incertain.
- La toxicité de ce traitement est très importante et ne doit pas être sous-estimée.
- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans l'étude KarMMa. Pour l'instant, rien n'indique que l'ide-cel puisse induire une rémission à long terme chez un certain nombre de patients.
- La faiblesse de la preuve, la faisabilité d'une étude comparative, l'importante incertitude quant à l'ampleur de l'effet, la toxicité très élevée et l'absence de preuve d'une rémission à long terme font qu'un ratio risques/bénéfices acceptable n'est pas démontré. Les données évaluées ne permettent pas d'affirmer que ce traitement pourrait combler le grand besoin de santé à ce stade de la maladie. En conséquence, elles sont insuffisantes pour reconnaître le caractère prometteur de l'ide-cel.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix soumis d'un sac de perfusion d'ide-cel de 10 à 100 ml, contenant un nombre ciblé de  $450 \times 10^6$  cellules CAR-T (intervalle thérapeutique de  $275 \times 10^6$  à  $520 \times 10^6$  cellules CAR-T), est de ■ \$ . L'ide-cel s'administre en une seule dose, par voie intraveineuse. À ce coût s'ajoutent ceux inhérents à son administration et à la prise en charge initiale du patient, notamment celui associé à la chimiothérapie de lymphodéplétion (920 \$) constituée de cyclophosphamide et de fludarabine. Le coût de l'ide-cel est supérieur à celui de ses comparateurs, soit des régimes à base de pomalidomide (environ 10 500 \$ par cycle standardisé de 28 jours), et des régimes à base de carfilzomib (environ 13 770 \$ le premier cycle de traitement standardisé de 28 jours et 17 480 \$ les subséquents). Ces traitements sont administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'ensemble de ces coûts est calculé pour une personne d'un poids de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m<sup>2</sup>. Les pertes en médicament sont aussi considérées.

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'ide-cel par rapport à un ensemble de traitements utilisés chez des patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire et qui ont préalablement reçu au moins un agent IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, à raison de cycles mensuels;

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).

- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KarMMa et des comparaisons indirectes précitées soumises par le fabricant. Les données de survie sont extrapolées sur l'ensemble de l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité dérivées des données de qualité de vie obtenues aux questionnaires EQ-5D à cinq et à trois niveaux administrés, respectivement, au sein des études KarMMa (Delforge) et ELOQUENT-3 (Weisel 2018). Cette dernière a été réalisée chez des patients recevant des régimes à base de pomalidomide pour le traitement d'un myélome multiple récidivant et réfractaire et dont la maladie a progressé sous un agent IMiD et un IP;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs d'acquisition (ide-cel, traitement de transition, chimiothérapie de lymphodéplétion et traitements comparateurs) et d'administration des médicaments, de prélèvement des lymphocytes (leucaphérèse), du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables (hospitalisation), ainsi que ceux des soins de fin de vie. Les coûts indirects en perte de productivité pour les patients et leurs proches aidants sont également considérés.

Selon le fabricant, le RCUI de l'ide-cel en comparaison de l'ensemble des traitements administrés à ce stade de la maladie est estimé à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie (QALY gagné). Selon une approche probabiliste, ce RCUI est, en moyenne, estimé à ■■■ \$/QALY gagné, et varie, en moyenne, de ■■■ à ■■■ \$/QALY gagné selon les scénarios réalisés. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000\$/QALY gagné est de ■■■ %.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. La structure du modèle pharmacoéconomique est acceptable, mais l'utilisation de cycles hebdomadaires aurait été préférable afin de préciser la considération des conséquences qui précèdent et suivent l'administration de l'ide-cel, et qui ont un impact sur les coûts ainsi que sur la qualité de vie des patients. De plus, bien que certaines hypothèses et valeurs alimentant le modèle soient bien documentées, elles comportent une part d'incertitude qui complique l'interprétation des résultats générés. Plus précisément, les intrants informant l'efficacité de l'ide-cel en comparaison des traitements pouvant être administrés à ce stade de la maladie sont dérivés des comparaisons indirectes précitées. Bien que l'INESSS juge plausible qu'un gain de survie sans progression et de survie globale puisse se dégager en faveur de ce dernier, l'ampleur exacte de ces gains ne peut être justement quantifiée. Suivant ces constats, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoéconomique afin de traduire, sous la forme de scénarios exploratoires, l'incertitude entourant notamment ces paramètres. Parmi les modifications apportées au modèle pharmacoéconomique, on compte les suivantes :

- Fréquence d'utilisation et coûts des traitements comparateurs : Le comparateur retenu par le fabricant correspond à un ensemble de traitements principalement composés des régimes à base de pomalidomide, de carfilzomib ou de bortézomib. Toutefois, selon les experts consultés, les régimes à base de bortézomib constituent un comparateur moins pertinent en contexte québécois à ce stade de la maladie, soit en quatrième ou cinquième intention. Également, ces experts ont affirmé que, dans une moindre mesure, les meilleurs soins de soutien peuvent constituer un comparateur pertinent. Ainsi, la fréquence d'utilisation des traitements comparateurs a été modifiée. En outre, le coût d'acquisition du carfilzomib a été ajusté afin de correspondre au coût en vigueur dans les centres hospitaliers québécois, c'est-à-dire ceux calculés

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).

à partir des prix tirés des contrats du centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal.

- Efficacité de l'ide-cel :
  - Les résultats cliniques spécifiques à la dose cible de  $450 \times 10^6$  cellules CAR-T, retenue par le fabricant pour ses analyses, ne reposent pas sur les données ajustées tirées des comparaisons indirectes précitées. D'ailleurs, cette quantité de cellules CAR-T ne pourrait pas être atteinte chez l'ensemble des patients traités. L'INESSS a donc jugé plus approprié de considérer dans ses analyses les résultats groupés de l'ensemble des doses administrées dans l'étude KarMMa.
  - Les distributions paramétriques retenues par le fabricant pour extrapoler les données d'efficacité des traitements (survie sans progression et survie globale) semblent surestimer l'effet relatif de l'ide-cel à long terme. Afin d'améliorer la correspondance avec les données disponibles et en examinant celles de la mise à jour des données d'efficacité de l'étude KarMMa (Anderson, Oriol), une série de distributions alternatives a été retenue. Celles-ci, plus conservatrices, présument un risque de progression ou de décès plus important à long terme des patients traités par l'ide-cel. De ce fait, elles amoindrissent la différence d'effet attendue entre celui-ci et ses comparateurs. Précisons que les résultats de cette mise à jour n'étaient pas disponibles au moment de la réception de la demande d'inscription.
- Traitement en cas de non-admissibilité à l'ide-cel : En s'appuyant sur les résultats de l'étude KarMMa, le fabricant retient qu'environ 9 % des patients ne seront plus admissibles à l'ide-cel à la suite de leur leucaphérèse. Pour ces patients, le traitement comparateur serait administré sur une durée de ■ mois. L'INESSS émet des réserves quant à cette durée, qui lui semble courte, comparativement à la survie sans progression moyenne modélisée pour le traitement comparateur. Des modifications ont donc été apportées afin qu'elle corresponde à cette dernière. L'INESSS reconnaît toutefois que le pronostic de cette sous-population de patients pourrait être différent de celui des patients admissibles à l'ide-cel et, par conséquent, les coûts pourraient être surestimés.
- Traitements subséquents : À partir des données de l'étude KarMMa, le fabricant estime que ■ % des patients recevront un traitement subséquent à la suite de leur progression après l'administration de l'ide-cel. Il émet l'hypothèse selon laquelle cette proportion est identique pour les patients qui progresseront avec le traitement comparateur. Cette estimation ne considère toutefois pas qu'une importante proportion de patients (35 %) n'avaient toujours pas progressé au moment de l'analyse. Par conséquent, une valeur plus élevée (50 %) a été retenue dans l'analyse de l'INESSS. Cette proportion, estimée à partir d'hypothèses et des données de l'étude KarMMa, rejoint l'avis des experts consultés. Ces derniers ont également remis en question l'hypothèse retenue par le fabricant, selon laquelle le traitement subséquent serait composé de cyclophosphamide et de dexaméthasone, lequel n'est que peu ou pas utilisé en pratique. L'INESSS considère plutôt que les traitements subséquents (cinquième intention ou plus) sont constitués de régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib. Leur durée a également été modifiée afin de correspondre, de manière conservatrice, à la survie sans progression observée pour le comparateur. Précisons toutefois qu'une importante attrition est présumée en cinquième intention.
- Valeurs d'utilité : Les valeurs utilisées dans l'analyse du fabricant n'ont pas été jugées adéquates, puisqu'elles proviennent de sources différentes pour l'ide-cel et le traitement comparateur.

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'utilisation de valeurs d'utilité dérivées spécifiquement des questionnaires EQ-5D administrés au sein de l'étude KarMMa comporte également certains enjeux, notamment en raison de leur faible taux de complétion ainsi que du court suivi de l'étude. L'INESSS a ainsi privilégié l'utilisation de valeurs tirées de la documentation scientifique. Celles-ci concordent avec les valeurs d'utilité qui ont été retenues dans les évaluations antérieures de la pomalidomide ([INESSS 2019](#), [INESSS 2021](#)) en troisième intention de traitement ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire. L'INESSS a préservé une hypothèse du fabricant accordant une préférence plus importante des patients pour un état de survie sans progression sans traitement, par rapport à ce même état en traitement. Bien que cette hypothèse soit plausible, elle demeure peu étayée par la documentation scientifique. Le retrait de cet incrément aurait un impact marginal sur les résultats.

- Utilisation des ressources de santé :
  - Le prix d'une journée d'hospitalisation (incluant les soins intensifs) a été modifié afin de correspondre au coût moyen journalier des établissements de santé universitaires où seront traités les patients recevant l'ide-cel (MSSS, 2021). Ce coût n'est toutefois pas spécifique à l'intervention étudiée pour laquelle il est, pour le moment, difficilement estimable et constitue une source d'imprécision.
  - Une durée d'hospitalisation légèrement plus élevée (■ au lieu de ■ jours d'hospitalisation) a été retenue en considérant des données de l'étude KarMMa. Cette durée englobe le suivi clinique initial lié à l'administration de l'ide-cel, ainsi que la prise en charge des effets indésirables graves, le cas échéant.

Les limites suivantes ont été également relevées :

- Dose : Faute de données cliniques comparatives valides spécifiques à la dose cible de  $450 \times 10^6$  cellules CAR-T, l'analyse pharmacoéconomique ne peut porter exclusivement sur la dose recommandée par Santé Canada. Puisque les résultats sont numériquement supérieurs en termes de survie sans progression et de survie globale, les RCU obtenus pourraient être surestimés.
- Validité externe : L'analyse pharmacoéconomique porte sur une population traitée en quatrième intention ou plus, alors qu'il est attendu, à terme, que l'intervention soit positionnée en quatrième intention de traitement. Cependant, d'après les données disponibles, notamment les données de la mise à jour de l'étude KarMMa (Anderson), cette limite n'aurait pas d'incidence sur les résultats estimés.
- Traitements de transition : Les données de l'étude KarMMa ont été utilisées afin d'estimer les coûts associés à ces traitements. Ils visent notamment à temporairement contrôler la maladie durant la période critique entre la leucaphérèse et l'administration de l'ide-cel. Les experts consultés sont toutefois d'avis que le type de traitements utilisés ainsi que la proportion de patients qui les recevront pourraient être différents en pratique. Puisque le type de traitements utilisés en pratique pourrait être moins coûteux et que la proportion de patients recevant ces traitements serait moins élevée, les coûts considérés au sein de l'analyse pharmacoéconomique pourraient être surestimés.

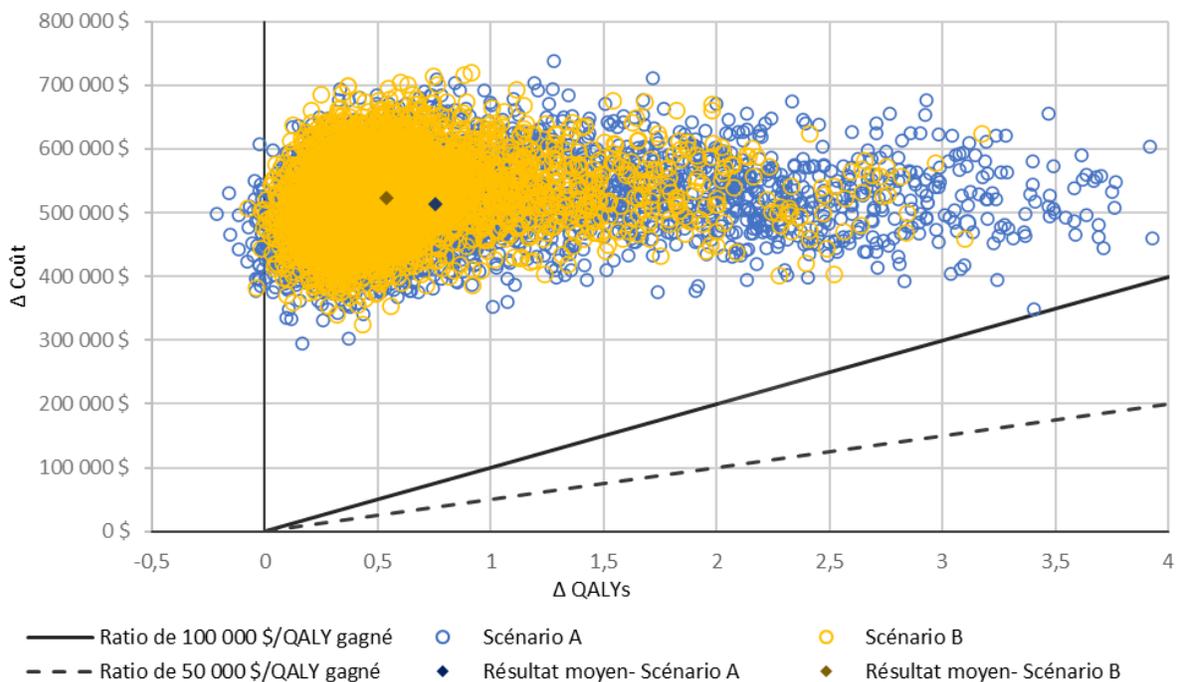
Pour traduire l'incertitude entourant un ensemble de paramètres, notamment l'efficacité relative des traitements et, donc, l'ampleur du gain de survie sans progression et de survie globale de l'ide-cel par rapport aux traitements comparateurs, l'INESSS a produit deux scénarios exploratoires. Ceux-ci

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).

intègrent les modifications précitées et ont été réalisés selon une approche probabiliste (5 000 itérations) :

- Scénario A : Ce scénario repose sur les données de la comparaison indirecte non ancrée (Jagannath) réalisée à l'aide de données de vie réelles. La série de distributions retenues pour extrapoler les données d'efficacité de l'ide-cel aboutit à une survie sans progression moyenne non actualisée de 14 mois et à une survie globale moyenne non actualisée de 35 mois. Le RCUI moyen est estimé à 675 135 \$/QALY gagné. Les RCUI aux 75<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles sont, respectivement, de 1,4 et 2,2 M\$/QALY gagné, ces derniers s'expliquant par une ampleur d'effet nettement moindre. Par ailleurs, la probabilité que son RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.
- Scénario B : Ce scénario repose sur les données de la comparaison indirecte avec l'étude MAMMOTH. La série de distributions retenues pour extrapoler les données d'efficacité de l'ide-cel aboutit à une survie sans progression moyenne non actualisée de 13 mois et à une survie globale moyenne non actualisée de 28 mois. Le RCUI moyen est estimé à 956 378 \$/QALY gagné. Les RCUI aux 75<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles sont, respectivement, de 1,5 et 2,2 M\$/QALY gagné, ces derniers s'expliquant aussi par une ampleur d'effet nettement moindre. Par ailleurs, la probabilité que son RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

### Plan coût-efficacité de l'analyse par scénarios exploratoires (INESSS)



Il ressort globalement de ces scénarios exploratoires que l'ide-cel ne serait pas une option efficiente comparativement à l'ensemble de traitements pouvant être administrés à ce stade de la maladie. Notons, toutefois, qu'en raison des nombreuses sources d'incertitudes, les RCUI estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficacité. En effet, faute de données d'efficacité comparatives fiables, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement l'efficacité de l'ide-cel chez les patients adultes atteints de

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).

myélome multiple récidivant et réfractaire, et ayant reçu au moins un agent IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38. Une baisse de prix de 94 % et de 86 % (scénario A) ou de 98 % et de 93 % (scénario B) permettrait d'atteindre des RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement. Enfin, les résultats aux 75<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles ne peuvent être exclus, notamment, en raison de la pauvreté de la preuve clinique, et sont donc possiblement tout aussi plausibles que les résultats moyens générés.

## **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

### **Contexte de l'intervention et faisabilité**

Sur le plan de la capacité organisationnelle du système à administrer cette thérapie, plusieurs éléments sont à considérer.

- Les centres doivent être autorisés par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et certifiés par le fabricant. Actuellement, trois centres ont été autorisés à administrer les thérapies CAR-T chez les adultes, soit le Centre hospitalier universitaire de Québec, l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et le Centre universitaire de santé McGill. La multiplication des modalités de certification des fabricants, le cas échéant, pourrait créer une lourdeur administrative supplémentaire pour les centres désignés. Une harmonisation des processus serait souhaitable.
- Afin de recevoir le traitement, les patients admissibles doivent se soumettre à une phase de prétraitement comprenant notamment une leucaphérèse ainsi que l'administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion. Les ressources requises pour cette phase comprennent le temps infirmier, la supervision par un médecin ainsi que les analyses sanguines.
- L'administration de l'ide-cel requiert une grande expertise, notamment pour la gestion des effets indésirables (syndrome de relargage des cytokines et événements de neurotoxicité sévères) qui peuvent parfois entraîner une prise en charge à l'unité des soins intensifs. La durée moyenne d'hospitalisation suivant l'administration du traitement observée dans l'étude KarMMa est de ■ jours, dont ■ à l'unité des soins intensifs. L'utilisation de thérapies telles que le tocilizumab et les immunoglobulines, est nécessaire afin de traiter certains effets indésirables de l'ide-cel. Les coûts relatifs à chacune des précédentes étapes de traitement sont détaillés dans le tableau ci-dessous.
- Il est nécessaire de former les équipes cliniques qui donnent le traitement, mais aussi celles de l'unité des soins intensifs et de l'urgence.
- Il est possible d'anticiper une augmentation du nombre de patients qui se voient offrir une thérapie CAR-T au Québec, étant donné l'augmentation du nombre d'indications reconnues pour ce type de traitement. Cependant, la pratique est très bien encadrée à cet égard. Pour tous les CAR-T, les cas potentiellement admissibles sont présentés à un Comité des tumeurs. Un vote unanime est requis pour qu'un patient puisse recevoir un traitement CAR-T. En revanche, il serait possible d'observer un afflux de patients provenant des autres provinces qui n'offrent pas ce traitement. Cela ajouterait une pression supplémentaire sur le système de santé québécois.
- La toxicité de l'ide-cel est grande, mais elle est aigüe et se concentre sur les huit premières semaines suivant la perfusion du CAR-T. Il est donc exigé des patients qu'ils demeurent pendant un mois à proximité du centre hospitalier où ils ont reçu le traitement. Cela permet de surveiller étroitement les patients et d'intervenir rapidement en cas de complications. Cependant, cela impose un fardeau financier aux patients qui habitent loin des centres spécialisés en CAR-T. ■

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).

### Coût moyen associé à l'usage de l'ide-cel pour un patient

Principale étape	Coût
Prétraitement	
Leucaphérèse <sup>a</sup>	1 140 \$
Traitements de transition <sup>b</sup>	9 624 \$
Chimiothérapie de lymphodéplétion <sup>c</sup>	949 \$
Coût d'acquisition de l'ide-cel	█ \$
Hospitalisation associée à l'ide-cel <sup>d</sup>	23 848 \$
Total	█ \$

Ide-cel : Idécabtagène vicleucel.

- Coût moyen calculé en considérant que 9 % des patients ayant subi la leucaphérèse ne recevraient pas l'ide-cel (étude KarMMa, Anderson 2021, Munshi 2021, Oriol 2021).
- Coût estimé en considérant que 100 % des patients recevraient des traitements de transition (régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib) préalablement à l'administration de l'ide-cel. Selon les experts consultés, il est possible que cette proportion soit inférieure en pratique. Par conséquent, les coûts pourraient être surestimés.
- Elle est constituée de fludarabine et de cyclophosphamide, administrées par voie intraveineuse en clinique externe. Le coût moyen a été calculé en considérant que 3 % des patients ayant reçu cette chimiothérapie ne recevraient pas l'ide-cel (étude KarMMa : Anderson, Munshi, Oriol).
- Ce coût englobe le suivi clinique initial ainsi que la gestion des effets indésirables graves telle que la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines et de la neurotoxicité. Il est estimé à partir de la durée moyenne d'hospitalisation observée dans l'étude KarMMa, soit █ jours dont █ à l'unité des soins intensifs.

### Considérations éthiques

Différents enjeux éthiques et sociaux liés au contexte de développement et d'évaluation des traitements de type CAR-T ont été relevés dans la littérature.

#### Événements indésirables graves et incertitudes

L'administration de l'ide-cel entraîne des effets indésirables graves dont certains sont potentiellement mortels (cytopénie prolongée, syndrome de relargage des cytokines, neurotoxicité). Ces événements peuvent être difficilement supportés par les populations fragilisées par les traitements antérieurs (Kanesvaran 2018), et ce, pour une efficacité non garantie, affectant potentiellement la qualité en fin de vie des patients. La gravité de l'impasse thérapeutique et le sombre pronostic des patients admissibles au traitement pourraient néanmoins rendre plus acceptables les effets indésirables et les incertitudes liés à la thérapie.

#### Prise de décision volontaire et éclairée

Les patients admissibles au traitement par l'ide-cel pourraient avoir une compréhension incomplète du traitement et de ses implications (Madden 2018, Dominici 2016) ainsi que des attentes irréalistes, en partie véhiculées par les médias (Bach 2017, Madden, Zheng 2018). Il appartient donc aux intervenants, aux groupes scientifiques et aux associations de patients d'être une source d'informations précises quant aux avantages potentiels, aux incertitudes et aux risques de la thérapie (Dominici). En effet, dans le cadre de la réception d'une nouvelle technologie comme le CAR-T, la transmission de l'ensemble des éléments incluant les avantages potentiels, les risques et les incertitudes, ainsi que certaines informations sur le contexte de la thérapie elle-même (telle que l'utilisation des cellules pour d'autres

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).

fins si cela est prévu) est essentielle à la prise de décision volontaire et éclairée du patient, et au respect de son autonomie (Imbach, Mahadeo 2018, McConville 2017). Cela est d'autant plus important pour l'ide-cel, puisque ses bénéfices à long terme semblent modestes. Un dialogue ouvert devrait ainsi être instauré entre le patient et son médecin, sans a priori d'un côté comme de l'autre (Aiyebusi 2020).

#### Accessibilité variable

Un autre enjeu concerne les contraintes d'ordres géographique, financier et organisationnel non négligeables pour le patient et ses proches, que l'administration de bien des traitements spécialisés, mais également du traitement CAR-T implique (Maschke 2017). En premier lieu, le nombre limité de centres pouvant administrer l'ide-cel peut compliquer l'accès au traitement pour certains patients ne demeurant pas à proximité. Il faut, entre autres, considérer que certains patients et leurs proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins quatre semaines suivant l'infusion des cellules CAR-T. En deuxième lieu, les dépenses associées à cette situation peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant, ce qui favorise les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre (Imbach). Enfin, l'administration du traitement en temps voulu pourrait être compromise, en raison des risques pouvant survenir lors des étapes de production et de transport des cellules CAR-T. Le délai d'administration du CAR-T est long et des dégradations de l'état de santé empêchant les patients de recevoir le traitement, voire des décès, pourraient être observées pendant cette période.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'ide-cel pour les patients atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire et ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un agent IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38. 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	Fabricant	INESSS (valeurs alternatives)
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Prévalence du myélome multiple au Québec (par 100 000 personnes) (sur 3 ans)	9,4, 9,8 et 10,3	9,4, 9,8 et 10,3
Proportion des cas prévalents âgés de 20 à 79 ans	■ %	79 % <sup>a</sup>
Proportion de ces cas prévalents, admissibles à recevoir un traitement de 4 <sup>e</sup> intention ou plus	■ %	17 % (30,1 %)
Proportion de ces cas qui ne participent pas à un essai clinique	■ %	s. o.
Proportion de ces cas prévalents admissibles à une thérapie CAR-T	■ %	60 % <sup>b</sup> (± 20 %)
Proportion de ces cas prévalents qui ont reçu au moins un agent IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38 (sur 3 ans)		
Admissibles à un traitement de 4 <sup>e</sup> intention	■, ■ et ■ %	60, 75 et 90 %
Admissibles à un traitement de 5 <sup>e</sup> intention ou plus	■ et ■ %	60, 75 et 90 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	65, 82 et 91 <sup>c</sup>
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'ide-cel (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	40, 50 et 60 % (± 15 %)
Provenance de ses parts de marché	Régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib (■ %) et autre (■ %)	Régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib (■ %), proportionnellement à leur usage, et meilleurs soins de soutien (■ %)
<b>COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Coût moyen de traitement par patient		
Ide-cel	■ \$ <sup>d</sup>	■ \$ <sup>d</sup>
Régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib	■ \$	78 882 \$ <sup>e</sup>
Autres	■ \$	s. o.
Traitements subséquents	Considérés	Considérés

CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique; Ide-cel : Idécabtagène vicleucel; IMiD : Immunomodulateur; IP : Inhibiteur du protéasome; s. o. : Sans objet.

- Selon les experts consultés, il est peu probable que des patients âgés de plus de 79 ans soient admissibles au traitement, étant donné que celui-ci nécessite un bon état physique général.
- Cette estimation tient compte des patients ayant maintenu un état physique général permettant le traitement par une thérapie CAR-T (notamment un ECOG de 0 ou 1, ainsi qu'une bonne fonction rénale, hépatique et cardiaque) et de ceux n'ayant pas précédemment reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- À partir d'une approche alternative reposant indirectement sur les données de facturation de la pomalidomide, le nombre de patients admissibles au traitement est estimé à 69 (53 à 77) par année, lorsque le taux de couverture du régime public d'assurance médicaments est supposé à 60 % (52 et 86 %). Cette approche présume également une proportion de patients âgés de 20 à 79 ans de 74 %, une proportion de patients admissibles à une thérapie CAR-T de 60 % ainsi qu'une proportion de patients traités qui reçoit un régime à base de carfilzomib de 25 %.
- Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (constituée de fludarabine et cyclophosphamide).
- Le calcul de ce coût repose sur les durées moyennes de traitement estimées à partir des analyses pharmacoéconomiques effectuées par 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).

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'ide-cel entraînerait un impact budgétaire net d'environ ■ \$ sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique et les principales références sont bien documentées. Bien que, dans l'ensemble, les hypothèses aient été jugées plausibles, certaines ont été modifiées. Les modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Nombre de patients à traiter :
  - Proportion des cas admissibles à un traitement de quatrième intention ou plus : Celle-ci a été jugée surestimée par l'INESSS. En effet, elle repose sur une modélisation réalisée en contexte américain et considère l'ensemble des intentions de traitement subséquentes à la troisième, soit de la quatrième à la dix-septième. Or, comme le soulèvent les experts consultés, l'ide-cel cible principalement les patients admissibles à un traitement de quatrième ou cinquième intention. Cette proportion a donc été diminuée afin de refléter la sous-population de patients les plus à même de recevoir le traitement, dont la toxicité est jugée importante. Étant donné l'incertitude entourant ce paramètre, des valeurs alternatives ont été utilisées en analyses de sensibilité.
  - Proportions de ces cas prévalents qui ont reçu au moins un agent IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38 : Ces proportions ont été jugées sous-estimées par les experts consultés. En effet, ceux-ci sont d'avis qu'une majorité de patients atteints de myélome multiple a été exposée à ces trois classes de médicaments, puisque le daratumumab en association avec le lénalidomide (DRd) et en association avec le bortézomib (Dvd) est disponible depuis plus de trois ans. Ainsi, l'INESSS retient des proportions à l'année 1 plus élevées que celles considérées par le fabricant.

L'effet combiné de ces modifications augmente le nombre de personnes à traiter sur trois ans, comparativement à l'analyse du fabricant.

- Marché et traitements comparateurs : Selon le fabricant, les traitements utilisés en pratique à ce stade de la maladie sont principalement des régimes à base de pomalidomide, de carfilzomib et de bortézomib. Toutefois, selon les experts consultés, les régimes à base de bortézomib ne sont pas actuellement utilisés. De plus, ils sont d'avis que les régimes à base de pomalidomide sont ceux les plus fréquemment utilisés, et détiendraient environ 65 % des parts de marché des traitements administrés à ce stade de la maladie; les régimes à base de carfilzomib auraient, quant à eux, environ 20 % des parts de marché. Selon les experts consultés, une faible proportion des patients n'aurait pas de traitement actif (meilleurs soins de soutien) ou participerait à des essais cliniques. Ces modifications ont pour effet d'augmenter les estimations budgétaires.
- Parts de marché de l'ide-cel (sur trois ans) : Le fabricant estime que ses parts de marché, parmi les patients atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire et ayant reçu au moins trois traitements antérieurs dont un agent IMiD, un IP et un anticorps ciblant le CD38, seraient de ■, ■ et ■ % dans les trois premières années. Selon les experts, les parts de marché proposées durant ■ semblent sous-estimées. En effet, ils mentionnent que les procédures entourant ce type de thérapie sont déjà bien établies dans les centres désignés, ce qui facilite l'accès au traitement. Toutefois, les événements indésirables graves liés à la thérapie ainsi que les

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).

contraintes géographiques et financières, limitant l'accès pour certains patients, soulèveraient des considérations quant à l'équilibre risques/bénéfices de l'intervention et pourrait mener à ce qu'une proportion de patients fasse le choix éclairé de ne pas opter pour cette dernière. Les parts de marché retenues par le fabricant ██████████ ont donc été jugées surestimées. Les modifications apportées ont pour effet d'augmenter le nombre attendu de patients qui recevront l'ide-cel.

- Coût moyen des traitements : L'INESSS a estimé le coût moyen du traitement comparateur (régimes à base de pomalidomide et de carfilzomib) à partir des données de survie sans progression tirées du modèle pharmacoéconomique intégrant les modifications précitées. De fait, le coût moyen calculé à partir des coûts non actualisés estimés dans les deux scénarios exploratoires réalisés a été utilisé. Cette modification diminue les estimations budgétaires.

Cette analyse comporte par ailleurs une limite. En effet, il a été supposé que l'ensemble des patients admissibles au traitement pendant une année le seront au premier jour de l'année. Bien que cette hypothèse soit optimiste, il est attendu que l'intégration graduelle des patients au cours des trois années projetées dans l'analyse aurait une faible incidence sur les résultats, notamment en raison de la courte durée de l'ide-cel et de celui des traitements comparateurs. L'INESSS reconnaît néanmoins que l'impact budgétaire net puisse être sous-estimé.

**Impacts budgétaires de l'inscription d'Abecma<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire et ayant reçu un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome ainsi qu'un agent ciblant le CD38 (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
Établissements	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$ <sup>a</sup>
Nombre de personnes	26	41	54	121
<b>IMPACT NET</b>				
Établissements	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
RAMQ	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
Total	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
Autres coûts sur le système de soins de santé <sup>b</sup>	892 612 \$	1 409 610 \$	1 880 651 \$	4 182 873 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			████ \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			████ \$

Ide-cel : Idécabtagène vicleucel.

- Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (constituée de fludarabine et cyclophosphamide). Lorsque seul celui de l'ide-cel est retenu, des coûts de █████ \$ sur 3 ans sont attendus.
- Ces coûts incluent ceux associés à la leucaphérèse, aux traitements de transition (régimes à base de pomalidomide ou de carfilzomib), aux frais d'hospitalisation ainsi qu'à la gestion des effets indésirables graves (syndrome de relargage des cytokines et neurotoxicité).
- Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative des prises de parts de marché de 15 % de l'ide-cel (34, 43 et 51 % sur 3 ans).
- Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des prises de parts de marché de 15 % l'ide-cel (46, 52 et 69 % sur 3 ans) et d'une proportion des cas prévalents de myélome multiple, âgés de 20 à 79 ans, admissibles à un traitement de 4<sup>e</sup> intention ou plus de 30 % (au lieu de 17 %).

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).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ ■ \$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'ide-cel, selon la perspective qui ne prend en compte que le coût des médicaments. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 121 patients recevraient l'ide-cel au cours de cette période. L'administration de la thérapie CAR-T engendre également d'autres coûts sur le système de soins de santé, non négligeables et non compris dans la perspective médicaments de la présente analyse, dont les frais d'hospitalisation, de leucaphérèse, de traitements de transition et de gestion des effets indésirables (syndrome de relargage des cytokines et neurotoxicité). Ces coûts sont estimés à environ 4,2 M\$ sur 3 ans.

#### Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'ide-cel, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen important pour le système de santé québécois estimé à ■ \$ pour le traitement de 40 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 leur imposerait un fardeau économique supplémentaire, assumé par un nombre restreint de centres désignés.

#### **Coût d'opportunité lié à l'inscription d'Abecma<sup>MC</sup> – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de ■ \$**

<b>Comparaison</b>		
<b>Coûts en médicament</b>		
Traitement de quatrième intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire	■ \$ en coût additionnel moyen par patient	40 personnes
<b>Coûts en soins de santé</b>		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	■ heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	■ places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	■ lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	■ jours

Rappelons que le coût de l'ide-cel s'inscrit à la suite d'une séquence de thérapies comportant d'importants coûts, dont le remboursement est majoritairement assumé par le système public de santé, notamment une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une thérapie à base de lénalidomide ainsi qu'une trithérapie à base de daratumumab.

#### **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 :

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).

### **Valeur thérapeutique**

- Les options de traitement efficaces en quatrième intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire sont limitées. En conséquence, il existe un grand besoin de santé.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose principalement sur une étude de faible qualité et présentant des limites méthodologiques importantes. Ses résultats indiquent que l'ide-cel entraîne un taux de réponse élevé et une survie médiane globale d'environ deux ans.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique et les cliniciens expérimentés sont généralement capables de les prendre en charge.
- L'ide-cel semble plus efficace que les traitements actuellement administrés en quatrième intention ou plus, mais l'ampleur du bénéfice est très incertaine. Une très grande incertitude demeure quant au maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans l'étude KarMMa.
- Le ratio risques/bénéfices pourrait être acceptable pour les patients bien sélectionnés qui pourraient tolérer l'ide-cel.

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

- Le coût d'acquisition unique de l'ide-cel est de ■■■ \$, auquel s'ajoute notamment le coût de la chimiothérapie de lymphodéplétion, estimé à 920 \$. Il est supérieur à celui des traitements utilisés à ce stade de la maladie, tels les régimes à base de pomalidomide (10 512 \$ par cycle standardisé de 28 jours) ou à base de carfilzomib (13 777 à 17 483 \$ par cycle standardisé de 28 jours), tous deux administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.
- En raison de l'importante incertitude entourant les données disponibles étayant l'efficacité relative de l'ide-cel par rapport aux traitements actuellement utilisés à ce stade de la maladie, l'INESSS considère que l'interprétation des résultats de l'analyse coût-utilité est hasardeuse. Une approche par scénarios exploratoires a ainsi été réalisée; il en ressort que le RCUI moyen pourrait être de 675 135 \$/QALY gagné (scénario A), ou de 965 378 \$/QALY gagné (scénario B). Bien que ces RCUI constituent des mesures imparfaites de l'efficience, seule une baisse de prix de 94 % et de 86 % (scénario A) ou de 98 % et de 93 % (scénario B) permettrait d'atteindre des RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement.

### **Conséquences sur la santé de la population et sur les composantes du système de santé**

- Des coûts additionnels de ■■■ \$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription de l'ide-cel. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 121 patients recevraient le traitement au cours de cette période. Cette incidence budgétaire serait assumée par un nombre restreint de centres désignés.
- L'administration de l'ide-cel engendre également d'autres coûts liés à la prise en charge initiale du patient sur le système de soins de santé, non négligeables, et non compris dans la perspective médicaments de la présente analyse d'impact budgétaire. Ces coûts sont estimés à environ 4,2 M\$ sur trois ans.
- Les patients admissibles à l'ide-cel auront été exposés à une séquence d'intentions de traitement dont les coûts sont fort importants.

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).

- Considérant le manque d'options thérapeutiques efficaces à ce stade de la maladie et la grande vulnérabilité des patients et des proches, il est nécessaire de porter une attention particulière à la prise de décision volontaire et éclairée.
- Par ailleurs, l'accès à cette thérapie CAR-T serait limité actuellement à trois centres au Québec, ce qui peut entraîner des inégalités d'accès régionales et engendrer des conséquences pour le patient.
- Les patients traités doivent demeurer proches du centre de traitement pendant un mois afin de bénéficier d'une prise en charge rapide advenant d'éventuelles complications. Cela entraîne des frais pour les patients qui habitent à distance des centres spécialisés en CAR-T et une potentielle iniquité d'accès aux soins pour ceux pour lesquels le fardeau financier serait trop élevé.
- Bien que l'ide-cel ne serait administré qu'à un nombre assez limité de patients, le nombre croissant d'indications pour lesquelles un traitement CAR-T est remboursé entraînera indubitablement une pression à la hausse sur les ressources hospitalières.
- Le non-remboursement de l'ide-cel par les autres provinces limitrophes pourrait générer une pression additionnelle sur le système de santé du Québec.
- La multiplication des modalités de certification de chacun des fabricants de thérapies CAR-T pourrait créer une lourdeur administrative supplémentaire pour les centres désignés pour qu'ils deviennent certifiés. Le réseau a intérêt à ce que cette certification soit harmonisée.
- Les traitements CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, par du personnel formé. Ainsi, les cliniciens jugent que ce constat est rassurant quant à la sélection des patients qui recevront le traitement et la gestion des effets indésirables. Une formation continue est cependant essentielle du fait du profil de toxicité propre à chaque CAR-T.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du CSEMI ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Abecma<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire chez les patients ayant précédemment reçu au moins trois intentions de traitement qui inclut un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps ciblant le CD38.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent la gravité de la condition à ce stade de la maladie et l'importance du besoin non comblé.
- Les résultats rapportés avec l'idécabtagène vicleucel (ide-cel) permettent de reconnaître un caractère prometteur à ce traitement. En effet, son efficacité, notamment en termes de taux de réponse tumorale objective, de taux de réponse complète et de survie globale, est cliniquement importante et semble supérieure à celle observée avec les traitements usuels.
- Les membres soulignent que l'ampleur du bénéfice par rapport aux traitements actuels est très incertaine. Par ailleurs, il est mentionné que, contrairement à certaines thérapies de type CAR-T évaluées récemment, les données disponibles concernant l'ide-cel ne laissent

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).

pas présager une réponse durable à long terme, encore moins un potentiel curatif pour certains patients.

- La thérapie présente une toxicité aiguë importante qui nécessite une expertise de pointe ainsi qu'un suivi étroit en milieu hospitalier. Les impacts sur la gestion hospitalière sont jugés importants par les membres.
- Le prix de l'ide-cel et le coût de son administration sont très élevés. Selon les membres, les analyses pharmacoéconomiques exploratoires effectuées à partir de données comparatives tirées de deux sources différentes, mais qui ne permettent pas de quantifier avec précision ses bénéfices, suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une stratégie de traitement d'une importante inefficience. Par ailleurs, ils notent, considérant ces données, qu'il est probable qu'aucune réduction de prix ne puisse rendre ce traitement efficient. Son coût ne peut donc être justifié par ses bénéfices présumés, notamment par rapport à des traitements qu'ils avaient trouvés non efficaces par le passé ([INESSS 2014](#), [INESSS 2017](#)).
- L'impact budgétaire net de l'inscription de l'ide-cel est jugé élevé par les membres, et ce, pour le traitement d'un faible nombre de patients. Le coût de la thérapie, qui s'inscrit dans un parcours de soins déjà très onéreux, remet en question la répartition équitable de ressources limitées au sein du système de santé.
- La poursuite du développement de la preuve relative à l'efficacité et l'innocuité à long terme de cette thérapie CAR-T en myélome multiple est jugée essentielle en raison des nombreuses incertitudes soulevées et du peu de recul quant aux données disponibles. Les résultats d'une étude de phase III réalisée sur des patients ayant reçu de deux à quatre traitements KarMMa-3, ainsi que des données de vie réelle, pourraient réduire ces incertitudes. Par ailleurs, cette thérapie CAR-T anti-BCMA, intervention certes innovante, est la première évaluée dans le contexte de cette condition médicale.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement de l'ide-cel pour le traitement du myélome multiple récidivant et réfractaire ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir de la présente analyse, chaque baisse de 1 % du prix de l'ide-cel réduit l'impact budgétaire net total sur trois ans de ■ \$.
- Advenant une entente d'inscription pour l'ide-cel :
  - celle-ci devrait inclure le développement de la preuve relative à l'efficacité et l'innocuité à long terme de cette thérapie CAR-T, tels les résultats de l'étude KarMMa-3, ainsi que des données de vie réelle, afin que l'INESSS puisse procéder à une réévaluation à la lumière de ces nouvelles données.
  - l'indication reconnue proposée sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de quatrième intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire serait la suivante :
    - ◆ pour le traitement de quatrième intention ou plus du myélome multiple récidivant et réfractaire, 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).

- ayant déjà reçu un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps ciblant la protéine CD38;  
et
- dont la maladie est réfractaire au dernier traitement reçu;  
et
- dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement à l'idécabtagène vicleucel ou par une autre immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique n'est pas autorisé.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aiyegbusi, OL, Macpherson K, Elston L, et coll.** Patient and public perspectives on cell and gene therapies: a systematic review. *Nature Communication* 2020;11,6265.
- **Anderson LD, Munshi NS, Jagannath S, et coll.** Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMA results. [#8016]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2021; 4 au 8 juin, Virtuel.
- **Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et coll.** Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214):2096-107.
- **Bach PB, Giral SA, Saltz LB.** Fda approval of tisagenlecleucel: promise and complexities of a \$475 000 cancer drug. *JAMA* 2017;318(19):1861-2.
- **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.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Estimations prévues du cancer au Canada en 2020. *Canadian Medical Association Journal* 2020;192(9):E199-E205.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2020. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2020.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer,** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019, Société canadienne du cancer: Toronto (Ontario, Canada).
- **Delforge M, San-Miguel J, Bertin KB, et coll.** Quality of life in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with the BCMA-targeted CAR T cell therapy idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121): results from the KarMMA trial. [#EP1000]. Affiche présentée au 25<sup>e</sup> congrès de l'European Hematology Association (EHA), 2020; 11 au 14 juin, Virtuel.
- **Delforge M, Shah N, Rodriguez-Otero P, et coll.** Health State Utility Valuation in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Treated with the Bcma-Directed CAR T Cell Theray, Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121): Results from the Karmma Trial. *Blood* 2021;136(Suppl. 1):14-5.
- **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.
- **Dominici M, Nichols KM, Levine AD, et coll.** Science, ethics and communication remain essential for the success of cell-based therapies. *Brain Circ* 2016;2(3):146-51.
- **Food and drug administration (FDA).** Abecma (BLA 125736). Clinical review. Émis le 26 mars 2021. 127 p. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/147740/download>
- **Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et coll.** Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019;33(9):2266-75.

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).

- **Imbach KJ, Patel A, Levine AD.** Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. *Cell Gene Ther* 2018;4(4):295-307.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Axicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies\\_cellulaires/INESSS\\_Yescarta\\_Avis\\_Cav.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Yescarta_Avis_Cav.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ninlaro (myélome multiple). Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2019/Ninlaro\\_2019\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2019/Ninlaro_2019_06.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies\\_cellulaires/INESSS\\_Avis\\_Kymriah\\_LDGCB.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Avis_Kymriah_LDGCB.pdf).
- **Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, et coll.** KarMMa-RW: a study of real-world treatment patterns in heavily pretreated patients with relapsed and refractory multiple myeloma and comparison of outcomes to KarMMa. Affiche présentée à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2020; 29 au 31 juin.
- **Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R.** immunotherapy in older adults with advanced cancers: implications for clinical decision-making and future research. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:400-14.
- **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.
- **Lin Y, Raje NS, Berdeja JG, et coll.** Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: updated results from phase 1 CRB-401 study. [#131]. Présentation orale au 62<sup>e</sup> congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), 2020; 5 au 8 décembre, Virtuel.
- **Madden DL.** From a patient advocate's perspective: does cancer immunotherapy represent a paradigm shift? *Current Oncology Reports* 2018;20(1):8.
- **Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et coll.** Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(1):45-63.
- **Manapuram S, Hashmi H.** Treatment of multiple myeloma in elderly patients: a review of literature and practice guidelines. *Cureus* 2018;10(12):e3669.
- **Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ.** Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. *Health Aff (Millwood)* 2017;36(10):1698-700.
- **McConville P.** Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. *Bioethics* 2017;31(9):711-5.
- **Mikhael J.** Treatment options for triple-class refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(1):1-7.
- **Mina R, Oliva S, Boccadoro M.** Minimal residual disease in multiple myeloma: state of the art and future perspectives. *J Clin Med* 2020;9(7):2142.
- **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.
- **Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et coll.** Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;384(8):705-16.
- **Nolte S, Liegl G, Petersen MA, et coll.** General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer*. 2019;107:153-163.
- **Oriol A, San-Miguel J, Kansagra A, et coll.** Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa results. [#EP1009]. Affiche présentée au 26<sup>e</sup> congrès de l'European Hematology Association (EHA), 2021; 9 au 17 juin, Virtuel.

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).

- **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et coll.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(26): p. 2863-2869.
- **Pulte D, Jansen L, Castro FA, et coll.** Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol* 2015;171(2):189-96.
- **Raje N, Berdeja J, Lin Y, et coll.** Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(18):1726-37.
- **San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et coll.** Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055-66.
- **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et coll.** Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
- **Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, et coll.** Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(8):1850-9.
- **Zheng PP, Kros JM, Li J.** Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discov Today* 2018;1(17):12.

*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).