

Recommandation en vue du remboursement

# Ciltacabtagène autoleucel (Carvykti)

**Indication :** Dans le traitement du myélome multiple chez l'adulte ayant reçu d'un à trois traitements antérieurs, dont un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, et dont la maladie est réfractaire au lénalidomide.

**Promoteur :** Janssen

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.

# Résumé

## Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Carvykti?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Carvykti dans le traitement du myélome multiple (MM) chez l'adulte ayant reçu entre un et trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur, et dont la maladie est réfractaire au lénalidomide, sous réserve de certaines conditions.

## Quels sont les patients admissibles?

Carvykti ne doit être remboursé que chez les patients âgés de 18 ans et plus ayant un diagnostic confirmé de MM, ayant reçu entre un et trois traitements antérieurs, et présentant un bon indice fonctionnel selon une personne spécialiste. Le médicament ne doit pas être remboursé s'il y a atteinte au système nerveux central ou si la personne a déjà reçu un traitement ciblant l'antigène de maturation des cellules B.

## Quelles sont les conditions de remboursement?

Carvykti ne doit être remboursé que s'il est prescrit et administré par une personne clinicienne possédant une expertise du traitement du MM dans un centre spécialisé doté des infrastructures, des ressources et de l'expertise nécessaires à l'administration d'un traitement par cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T). De plus, son coût doit être réduit.

## Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Carvykti retarde la progression de la maladie ou le décès, et offre une réponse thérapeutique améliorée.
- À la lumière de notre évaluation des données d'économie de la santé, Carvykti ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Carvykti répond à certains besoins des patients, comme il offre une option de traitement supplémentaire qui ne s'administre qu'une fois, retarde la progression de la maladie et peut aider à atténuer les symptômes du MM, tout en préservant la qualité de vie globale.
- La mise en œuvre de Carvykti, notamment aux premières intentions de traitement, pourrait comporter plusieurs facteurs à considérer en matière d'éthique et d'équité en ce qui concerne l'accès au traitement

# Résumé

et l'affectation des ressources, étant donné que les thérapies par cellules CAR-T exigent beaucoup de ressources et qu'un nombre limité de centres offrent actuellement ces thérapies au Canada.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Carvykti devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 477 millions de dollars sur les trois prochaines années.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le myélome multiple?

Le MM est un cancer des plasmocytes (les globules blancs qui fabriquent les immunoglobulines) dans la moelle osseuse. Au Canada, environ 3 900 personnes ont reçu un diagnostic de MM en 2023.

### Besoins non comblés en contexte de myélome multiple

Le MM s'accompagne d'un pronostic sombre, et de nombreux patients ne répondent pas aux traitements initiaux et connaissent une récurrence de la maladie. Compte tenu de ce pronostic, les patients doivent essayer de nombreux traitements différents. Il est donc essentiel de pouvoir leur offrir d'autres options de traitement efficaces pouvant retarder la progression de la maladie, prolonger la survie, réduire les effets secondaires et améliorer leur qualité de vie ainsi que celle des personnes qui les aident.

### Combien coûte Carvykti?

Le traitement par Carvykti est associé à un coût unique de 632 455 \$ pour une perfusion.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement du ciltacabtagène autoleucel dans le traitement du myélome multiple (MM) chez l'adulte ayant reçu un à trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur, et dont la maladie est réfractaire au lénalidomide, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

## Justification

Une étude multicentrique randomisée et ouverte de phase III (CARTITUDE-4; N = 419) révèle que le traitement par le ciltacabtagène autoleucel procure un bénéfice clinique supplémentaire aux patients atteints de MM, ayant reçu entre un et trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur, et dont la maladie est réfractaire au lénalidomide, comparativement au traitement usuel au choix du médecin traitant, composé soit de pomalidomide, de bortézomib et de dexaméthasone, ou de daratumumab, de pomalidomide et de dexaméthasone. L'essai CARTITUDE-4 montre que, comparativement au traitement usuel, le ciltacabtagène autoleucel est associé à des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique sur le plan de la survie sans progression (SSP) en contexte de MM récidivant ou réfractaire (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,26; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,18 à 0,38). Les résultats concernant les taux de réponse complète (RC) ou supérieure (73,1 % avec le ciltacabtagène autoleucel contre 21,8 % avec le traitement usuel; rapport des cotes [RC] = 10,3; IC à 95 % de 6,5 à 16,4) et d'obtention d'une maladie résiduelle minime (MRM) indétectable (60,6 % avec le ciltacabtagène autoleucel contre 15,6 % avec le traitement usuel; RC = 8,7; IC à 95 % de 5,4 à 13,9) concordent avec ceux obtenus pour la SSP.

Les patients mettent en avant le besoin de traitements plus efficaces et accessibles qui prolongent la survie, réduisent au minimum les effets secondaires et améliorent leur qualité de vie ainsi que celle des personnes qui les aident. Selon le CEEP, le traitement par le ciltacabtagène autoleucel répond à certains de ces besoins, car il ne s'administre qu'une fois, offre une option thérapeutique supplémentaire qui prolonge la SSP et peut atténuer les symptômes liés au MM, et ce, sans détériorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Le profil d'innocuité du ciltacabtagène autoleucel concorde avec le profil d'innocuité connu du médicament, et il n'y a probablement pas de différence entre les groupes de l'étude quant aux effets indésirables (EI) graves.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le ciltacabtagène autoleucel et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du ciltacabtagène autoleucel est de 280 871 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au bortézomib et à la dexaméthasone. À ce RCED, le ciltacabtagène autoleucel n'est pas considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement du MM chez l'adulte ayant reçu entre un et trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur, et dont la maladie est réfractaire au lénalidomide. Une réduction de prix est nécessaire pour que le ciltacabtagène autoleucel soit considéré comme rentable au seuil établi. Compte tenu du manque de données à long terme, de l'incertitude des données probantes comparant le ciltacabtagène

autoleucl et les comparateurs pertinents, du caractère préliminaire des données sur la survie globale (SG) et des limites des méthodes de modélisation des traitements ultérieurs dans l'analyse présentée, le rapport cout/efficacité du ciltacabtagène autoleucl est très incertain.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le ciltacabtagène autoleucl est remboursé chez l'adulte (18 ans ou plus) qui remplit tous les critères suivants : 1.1. diagnostic confirmé de MM; 1.2. entre un et trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur; 1.3. maladie réfractaire au lénalidomide; 1.4. bon indice fonctionnel.	Dans l'essai CARTITUDE-4, le traitement par le ciltacabtagène autoleucl procure un bénéfice clinique aux patients adultes ayant un diagnostic confirmé de MM et répondant aux critères énumérés dans cette condition.	Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que les personnes présentant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1 pourraient également être admissibles, à la discrétion du médecin traitant.
2. Le traitement par le ciltacabtagène autoleucl n'est pas amorcé chez les patients présentant une atteinte active au SNC ou des signes d'atteinte méningée.	L'essai CARTITUDE-4 exclut les patients ayant une atteinte active ou antérieure connue au SNC ou présentant des signes d'atteinte méningée. Il ne fournit donc pas de données probantes sur les bienfaits et effets néfastes potentiels du traitement par le ciltacabtagène autoleucl chez ces patients.	Le CEEP estime qu'il serait approprié d'envisager l'admissibilité des patients ayant des métastases au SNC maîtrisées.
3. Le ciltacabtagène autoleucl n'est pas remboursé chez les patients ayant déjà reçu un traitement ciblé contre BCMA ou une thérapie par cellules CAR-T ciblant BCMA.	Les patients ayant déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T ou un traitement ciblé contre BCMA sont exclus de l'essai CARTITUDE-4; ainsi, on ignore l'efficacité et l'innocuité du ciltacabtagène autoleucl après ces traitements.	—
<b>Prescription</b>		
4. Le traitement par le ciltacabtagène autoleucl ne s'administre qu'une fois.	L'essai CARTITUDE-4 n'évalue pas l'efficacité et l'innocuité du ciltacabtagène autoleucl dans le cadre d'administrations répétées, et il n'existe pas de données probantes appuyant son utilisation au-delà de la première administration.	—
5. Le ciltacabtagène autoleucl est prescrit uniquement par des personnes cliniciennes possédant une expertise dans le traitement du MM. Il est administré dans des centres spécialisés dotés des infrastructures, des ressources	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les événements indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	Le CEEP reconnaît qu'il faudra se pencher sur l'obstacle que constitue la disponibilité actuellement limitée de centres spécialisés dotés des infrastructures et des ressources nécessaires à l'administration de thérapies CAR-T au Canada.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
et de l'expertise nécessaires à l'administration de thérapies CAR-T.		
<b>Prix</b>		
6. Le prix est réduit.	L'arsenal thérapeutique contre le MM évolue. D'après notre réanalyse, lorsque l'on compare le ciltacabtagène autoleuclé aux traitements actuellement utilisés, une réduction du prix du médicament de plus de 80 % est nécessaire pour qu'il soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée (cette réduction étant de 88 % si le bortézomib et la dexaméthasone sont considérés comme des comparateurs pertinents). Ces réductions sont fondées sur des extrapolations incertaines de la SG, compte tenu de la nature préliminaire des données sur la SG des patients recevant le ciltacabtagène autoleuclé et du manque de données probantes comparatives solides. En raison de l'incertitude entourant l'efficacité comparative à long terme et l'incidence sur les coûts des traitements ultérieurs, la réduction de prix nécessaire pour atteindre un seuil donné est incertaine.	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
7. La faisabilité économique de l'adoption du ciltacabtagène autoleuclé est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel du traitement par le ciltacabtagène autoleuclé devrait dépasser les 40 millions de dollars au cours des première, deuxième et troisième années.	—
8. Faisabilité organisationnelle 8.1. L'administration du ciltacabtagène autoleuclé nécessite de l'expertise, des infrastructures et des ressources humaines afin d'assurer une prise en charge rapide et optimale du traitement et des effets indésirables. 8.2. Les critères d'établissement des priorités à envisager sont notamment le pronostic, les traitements antérieurs et le lieu de résidence du patient, dans l'éventualité	Étant donné que la thérapie par cellules CAR-T exige beaucoup de ressources, notamment des ressources humaines qui sont actuellement limitées, et qu'elle impose des contraintes logistiques, un processus normalisé visant à déterminer les critères de priorité en matière de prestation du traitement devrait être mis en place afin d'optimiser le bénéfice clinique dans des conditions éthiques et équitables.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
où la demande pour le ciltacabtagène autoleucl dépasserait les capacités existantes de production ou d'administration.		

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BCMA = antigène de maturation des cellules B; CAR-T = cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MM = myélome multiple; SG = survie globale; SNC = système nerveux central

## Points de discussion

- Le CEEP examine les résultats de l'essai de phase III CARTITUDE-4 et note que, malgré le manque de données quant à la différence de risque à 24 mois concernant la SSP, la tendance observée à 24 mois concorde avec les observations à 12 mois et qu'il est vraisemblable que le traitement par le ciltacabtagène autoleucl, comparativement au traitement usuel, confère une augmentation d'importance clinique de la probabilité de survie et d'absence de progression de la maladie à 24 mois. Les résultats relatifs à l'efficacité présentent un degré de certitude élevé, d'après l'évaluation des données probantes par l'approche GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*). Le ciltacabtagène autoleucl entraîne des taux de réponse supérieurs et statistiquement significatifs comparativement au traitement usuel, comme en témoignent les taux nettement accrus de réponse complète (RC) ou supérieure, de très bonne réponse partielle ou supérieure, et de réponse globale. D'après l'évaluation GRADE, les données probantes sont associées à un degré élevé de certitude. Le Comité conclut que le traitement par le ciltacabtagène autoleucl procure un bénéfice d'importance clinique.
- Le CEEP prend acte de l'importance de la SG pour les patients atteints de cancer, mais note que les données relatives à la SG sont préliminaires et que l'analyse de ce critère à une date ultérieure (13 décembre 2023) ne fait pas l'objet d'un ajustement pour limiter le taux global d'erreur de type I. Par conséquent, les résultats ne sont considérés que comme complémentaires et descriptifs.
- En l'absence de comparaison directe entre le ciltacabtagène autoleucl et d'autres options de traitement pertinentes dans l'indication d'intérêt, le CEEP prend en compte les données probantes issues de deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) présentées par le promoteur : l'une portant sur quatre combinaisons de médicaments (carfilzomib et dexaméthasone, bortézomib et dexaméthasone, daratumumab, bortézomib et dexaméthasone, et pomalidomide et dexaméthasone) et l'autre sur deux (isatuximab, pomalidomide et dexaméthasone, et sélinexor, bortézomib et dexaméthasone). Les CTI montrent que le ciltacabtagène autoleucl procure un allongement statistiquement significatif de la SSP (par rapport à chacun des comparateurs) ainsi que de la SG (par rapport aux combinaisons de pomalidomide et dexaméthasone, de bortézomib et dexaméthasone, de daratumumab, bortézomib et dexaméthasone, et de sélinexor, bortézomib et dexaméthasone), mais n'entraîne aucune différence statistiquement significative sur le plan de la SG par rapport aux combinaisons de carfilzomib et dexaméthasone et d'isatuximab, pomalidomide

et dexaméthasone. Les données probantes indirectes comportent cependant des limites notables, dont l'ajustement incomplet des modificateurs d'effet importants et la possibilité que ces données ne soient pas pleinement généralisables au contexte clinique canadien. Il n'est donc pas possible de tirer de conclusion définitive quant au bénéfice clinique du traitement par le ciltacabtagène autoleucl par rapport aux comparateurs susmentionnés.

- Bien que le ciltacabtagène autoleucl soit associé à d'importants effets toxiques à court terme (p. ex., infections, syndrome de libération des cytokines et troubles gastro-intestinaux), il ne s'administre qu'une fois, procurant ainsi un intervalle sans traitement. Le CEEP reconnaît toutefois la nécessité que les patients reçoivent un soutien continu après l'administration du ciltacabtagène autoleucl. Le Comité ne peut tirer de conclusion définitive quant à l'innocuité du ciltacabtagène autoleucl comparativement aux autres traitements actuellement offerts, compte tenu du manque de données comparatives directes ou indirectes.
- Le ciltacabtagène autoleucl doit être administré dans des centres de traitement spécialisés dotés des infrastructures et des ressources nécessaires à son administration et à la prise en charge des éventuels EI. Cependant, à l'heure actuelle, un nombre limité de centres au Canada possèdent l'expertise et les ressources nécessaires pour administrer la thérapie CAR-T, et il est peu probable que des centres qualifiés existent dans chaque province et territoire. Un processus normalisé permettant de déterminer l'ordre de priorité en matière de prestation du traitement devrait être mis en place en cas de capacité insuffisante, afin d'optimiser le bénéfice clinique dans des conditions éthiques et équitables. Le CEEP n'a pas pour mandat de décider de l'affectation des ressources ni d'établir l'ordre de priorité pour l'administration du traitement.
- Le CEEP aborde les considérations en matière d'éthique et d'équité en ce qui concerne le traitement du MM récidivant ou réfractaire, y compris les incertitudes associées aux données probantes sur le ciltacabtagène autoleucl et leurs répercussions sur les conversations entourant le consentement, la gestion de budgets de santé limités, ainsi que la nécessité de recueillir des données à long terme sur l'innocuité, l'efficacité et l'efficacité clinique comparative, notamment aux premières intentions de traitement afin de mieux soutenir la prise de décisions au sein des systèmes cliniques et de santé. Les données probantes préliminaires indiquent que les thérapies par cellules CAR-T sont associées à un risque de lymphome T secondaire inhérent à cette classe thérapeutique. Bien qu'aucun cas de lymphome n'ait été observé dans l'essai CARTITUDE-4, il est important d'avoir des conversations sérieuses avec les patients dans le cadre du processus de consentement afin de les informer de ce risque et de la nécessité d'une surveillance à vie.
- Le CEEP se penche sur le besoin de critères de priorité justes et équitables pour le cas où la demande dépasserait les capacités de production ou de prestation du traitement. Le Comité fait part de la détresse morale que les cliniciens peuvent éprouver face aux capacités limitées et à la nécessité de prendre des décisions ardues au moment d'établir des priorités concernant la prestation du traitement. Selon les cliniciens experts, le ciltacabtagène autoleucl, en tant que médicament administré une seule fois, pourrait améliorer l'accès équitable au traitement pour les patients résidant dans des régions rurales ou éloignées, ceux-ci n'ayant pas à se déplacer aussi fréquemment que

pour recevoir d'autres traitements du MM. Le Comité examine également le besoin d'une aide financière adéquate afin de faciliter l'accès équitable au traitement et de réduire les obstacles financiers, qui sont exacerbés par les considérations géographiques évoquées.

- Le CEEP note que le rapport cout/efficacité du ciltacabtagène autoleucl dépend de la SG à long terme et de l'incidence sur les schémas actuels de traitement. Compte tenu du manque de données probantes et des limites associées à l'analyse présentée, aucun de ces deux aspects n'est examiné en détail. L'analyse prédit un allongement substantiel de la SG (entre 2,6 et 4,3 ans) selon le comparateur utilisé. Sans l'accès à des données à plus long terme, on ne peut savoir avec certitude que l'ampleur de ce bénéfice se concrétisera. Comme le ciltacabtagène autoleucl représente une nouvelle classe thérapeutique dans ce domaine, son ajout modifiera les stratégies de traitement du MM. Selon les cliniciens experts, il est possible que le ciltacabtagène autoleucl ne supplante pas les autres options thérapeutiques, mais qu'il devienne plutôt une option supplémentaire de traitement du MM. Étant donné que l'analyse soumise n'a pas pu explorer en détail les répercussions de changements de stratégies thérapeutiques, l'évaluation du rapport cout/efficacité est très incertaine.

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

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>s</sup> Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion** : Le 11 septembre 2024

**Absences** : Aucune.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.



**Canada's Drug Agency**  
**L'Agence des médicaments du Canada**  
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

**L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)** est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

**Avis de non-responsabilité :** Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au [cda-amc.ca/fr](http://cda-amc.ca/fr).

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à [demandes@cda-amc.ca](mailto:demandes@cda-amc.ca).