

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet de l'isatuximab (Sarclisa) dans le traitement du myélome multiple

Médicament	Isatuximab (Sarclisa)
Critère de remboursement demandé	En combinaison avec la pomalidomide et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire chez le patient ayant déjà reçu au moins deux traitements comprenant la lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.
Demandeur	Sanofi Genzyme
Fabricant	Sanofi Genzyme
Date de l'avis de conformité	Le 29 avril 2020
Date de présentation de la demande	Le 17 aout 2020
Parution de la recommandation initiale	Le 4 février 2021
Parution de la recommandation finale	Le 1 ^{er} avril 2021

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir reconsidéré la recommandation initiale à la lumière de la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	<p>Posologie et administration par cycle de 28 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'isatuximab coûte 757,90 \$ l'injection intraveineuse de 6 ml (100 mg/5 ml) et 3 789,49 \$ l'injection intraveineuse de 30 ml (500 mg/25 ml). • La pomalidomide coûte 500 \$ la gélule de 4 mg. • La dexaméthasone coûte 0,3046 \$ le comprimé de 4 mg. • L'isatuximab administré à raison de 10 mg/kg quatre fois durant le premier cycle coûte 21 221 \$. • L'isatuximab administré à raison de 10 mg/kg deux fois par cycle par la suite coûte 10 611 \$ par cycle. • La pomalidomide coûte 10 500 \$ par cycle. <p>L'isatuximab administré en combinaison avec la pomalidomide et la dexaméthasone coûte entre 31 727 \$ et 31,733 \$ le premier cycle, et entre 21 117 \$ et 21 123 \$ par cycle par la suite.</p>

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement de l'isatuximab (Sarclisa) en combinaison avec la pomalidomide et la dexaméthasone (schéma Isa-Pd) dans le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MMRR) chez le patient ayant déjà reçu au moins deux traitements comprenant la lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, sous réserve des conditions ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> • améliorer le rapport cout/efficacité pour en arriver à un niveau acceptable; • voir à la faisabilité de l'adoption (impact budgétaire). <p>Sont admissibles les adultes atteints de MMRR chez qui le traitement par la lénalidomide et par un inhibiteur du protéasome, administrés soit seuls ou dans une combinaison thérapeutique, a échoué, dont la maladie a été réfractaire au dernier traitement reçu, et qui ont un bon indice fonctionnel. Le traitement devrait se poursuivre jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie.</p> <p>Le CEEP émet cette recommandation, car il constate que le schéma Isa-Pd procure un bénéfice clinique global net comparativement à la pomalidomide et à la dexaméthasone (schéma Pd) seules, tenant à l'amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse globale (TRG), aux effets toxiques maîtrisables et au maintien de la qualité de vie (QV), d'après des analyses descriptives.</p> <p>En outre, le schéma Isa-Pd répond aux valeurs des patients en ce qu'il retarde la progression de la maladie, maintient la QV, s'accompagne d'effets toxiques maîtrisables et constitue une option de traitement supplémentaire efficace.</p> <p>Au prix indiqué, le schéma Isa-Pd n'est pas rentable comparativement au schéma Pd. Le cout élevé de l'isatuximab et de la pomalidomide est le principal déterminant des résultats de l'analyse cout/efficacité. Même si le prix de ces deux médicaments était réduit, il resterait très peu probable que le schéma à l'étude soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Pour le moment, on ignore le rapport cout/efficacité du schéma Isa-Pd comparativement à des comparateurs pertinents (et moins coûteux), comme le traitement combiné par le carfilzomib et la dexaméthasone (Kd), ou le</p>
--	---

	schéma Pd combiné à la cyclophosphamide, étant donné le manque de données probantes sur l'efficacité comparative.
Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes	<p>Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du schéma Isa-Pd</p> <p>Comme le CEEP est convaincu que le schéma Isa-Pd procure un bénéfice clinique net comparativement au schéma Pd, il propose aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de cout qui amélioreraient le rapport cout/efficacité et l'abordabilité du schéma à l'étude par rapport aux autres options de traitement contre le MMRR. Il faudrait réduire considérablement le prix de l'isatuximab et de la pomalidomide pour ramener le rapport cout/efficacité à un niveau acceptable et atténuer l'impact budgétaire.</p> <p>Ordre d'administration optimal du schéma Isa-Pd et des autres traitements contre le MMRR, notamment le daratumumab</p> <p>Le CEEP remarque que les critères d'admissibilité de l'essai ICARIA-MM permettent l'inclusion des patients ayant reçu un anticorps monoclonal anti-CD38, pourvu que la maladie n'y soit pas réfractaire. Cependant, un seul patient du groupe recevant le schéma Isa-Pd avait déjà été exposé à ce type de médicaments (en l'occurrence le daratumumab). En l'absence de données probantes, le Comité conclut qu'on ne connaît pas l'efficacité du schéma Isa-Pd chez les patients admissibles ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le daratumumab. En outre, comme il n'existe pas de données probantes sur l'ordre d'administration du schéma Isa-Pd et des traitements actuellement offerts contre le MMRR, on ne peut formuler de recommandation éclairée sur l'ordre optimal de ces traitements. Enfin, il serait utile que les provinces et territoires élaborent une approche commune concernant l'ordre d'administration des traitements au moment de la mise en œuvre du remboursement du traitement.</p> <p>Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.</p>

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

En dépit d'avancées notables dans le traitement du myélome multiple (MM) et de l'allongement de l'espérance de vie des patients, le MM est toujours incurable. Quels que soient le choix et la durée du traitement de première intention, le myélome récidivera tôt ou tard chez la plupart des patients et il devra être traité à nouveau. À mesure que le MM progresse, le patient devient de plus en plus réfractaire au traitement : il est de plus en plus difficile d'obtenir une réponse, et la durée de la réponse et les intervalles sans traitement diminuent pour chaque traitement ultérieur.

À l'heure actuelle, les options de traitement de référence du MM récidivant ou réfractaire (MMRR) sont le daratumumab et la dexaméthasone avec soit le bortézomib (schéma DVd) soit la lénalidomide (schéma DRd), le schéma Pd avec ou sans cyclophosphamide, et le carfilzomib combiné à la dexaméthasone (schéma Kd). Il n'existe pas de données probantes robustes issues d'essais cliniques randomisés (ECR) indiquant si un de ces traitements devrait être utilisé plutôt que les autres. D'un point de vue clinique, l'ordre des traitements dépend essentiellement de facteurs relatifs au patient (traitements antérieurs et réponse) et du financement provincial. Dans la plupart des provinces et territoires, les traitements de deuxième intention les plus utilisés contre le MMRR sont les schémas DVd et DRd; toutefois, le daratumumab ne peut être remboursé que si la maladie est sensible au bortézomib ou à la lénalidomide dans les endroits où il est couvert uniquement dans une trithérapie. Le CEEP reconnaît que l'isatuximab viendrait combler un besoin chez les patients n'ayant jamais reçu d'anticorps monoclonaux, mais qui sont inadmissibles au daratumumab. Ainsi, bien qu'il existe des options de traitement efficaces contre le MMRR, le Comité, à l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC) et des patients ayant présenté des observations dans le cadre de cette demande d'examen, juge qu'étant donné la nature incurable du MM, il est essentiel de trouver de nouveaux traitements qui ont une activité en traitement d'intention ultérieure.

Le CEEP se penche sur les résultats d'un ECR international de phase III mené en mode ouvert, toujours en cours, l'essai ICARIA-MM, qui compare l'isatuximab en combinaison avec la pomalidomide et la dexaméthasone (schéma Isa-Pd) au schéma Pd (sans l'isatuximab) chez des patients atteints de MMRR ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, notamment la lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP). Les patients participant à l'essai étaient atteints de MM et leur maladie avait progressé après un traitement par la lénalidomide et par un IP, que ces agents aient été donnés séparément ou ensemble; ils devaient avoir été réfractaires à leur dernier traitement, mais avoir déjà obtenu une réponse au moins minimale à un traitement antérieur. Les patients ayant déjà reçu un anticorps monoclonal anti-CD38 étaient admissibles, pourvu que leur MM n'y ait pas été réfractaire. Les patients de l'essai ICARIA-MM représentent une population lourdement prétraitée, le nombre médian de traitements antérieurs étant de 3 (étendue de 2 à 11) et une proportion appréciable de patients (34,9 %) ayant reçu quatre traitements ou plus; cependant, un seul patient avait déjà reçu un anticorps monoclonal anti-CD38, de sorte qu'on ignore l'efficacité du schéma Isa-Pd chez les patients ayant déjà reçu ce type de traitement. D'après l'essai, le schéma Isa-Pd est plus efficace que le schéma Pd d'après un examen central indépendant en insu (ECII) des critères d'évaluation; le CEEP juge que les améliorations statistiquement significatives dans la SSP et le TRO observés sont d'importance clinique. Cependant, la période de suivi est courte (11,6 mois), et les données sur la survie globale (SG) sont incomplètes. Au moment de l'analyse intermédiaire, la SG médiane n'est atteinte dans aucun des groupes de traitement. Ainsi, on ne connaît pas avec certitude l'ampleur d'un éventuel avantage sur le plan de la SG que procurerait le schéma Isa-Pd; des données de suivi à long terme seront nécessaires. Bien que le passage d'un traitement à l'autre ne soit pas autorisé dans l'essai, la SG sera faussée dans les deux groupes par l'éventuelle utilisation de traitements anticancéreux ultérieurs; notons qu'une plus forte proportion des patients du groupe recevant le schéma Pd ont reçu plus tard du daratumumab. Cependant, le CEEP convient avec le GOC que la SSP est un critère d'évaluation pertinent et validé dans le contexte du MMRR, et qu'elle a été utilisée par le passé pour appuyer des demandes d'examen en vue du remboursement en contexte de MM. En outre, des analyses par sous-groupes du principal critère d'évaluation, soit la SSP, ainsi que d'autres critères d'évaluation de l'efficacité évalués (délai avant la progression, durée de réponse) concordent et favorisent le traitement par le schéma Isa-Pd.

Le CEEP se penche sur les données sur les résultats rapportés par les patients issues de l'essai ICARIA-MM; il s'agit dans l'essai de critères d'évaluation secondaires préétablis analysés de façon descriptive. L'essai examine différentes mesures de la QV à l'aide de plusieurs questionnaires pour les patients, notamment l'état de santé global/QV, la capacité fonctionnelle et les symptômes liés à la maladie et au traitement. D'après les données sur les résultats rapportés par les patients de chaque questionnaire, durant le traitement, on n'a enregistré dans aucun des groupes d'intervention un changement moyen dépassant des seuils préétablis de signification clinique. Les observations des patients indiquent que l'amélioration de la QV est un critère d'évaluation très important d'un nouveau traitement contre le myélome. À la lumière des données sur la QV, qui montrent qu'il n'y a pas de détérioration de la QV liée à la santé ou d'aggravation des symptômes, que ce soit avec le schéma Isa-Pd ou avec le schéma Pd, le CEEP conclut que la QV est maintenue chez les patients ayant reçu le schéma Isa-Pd dans l'essai.

Le CEEP traite en outre du profil d'innocuité du schéma Isa-Pd comparativement à celui du schéma Pd. La durée médiane de l'exposition au traitement est plus longue dans le groupe recevant le schéma Isa-Pd (41 semaines) que dans le groupe recevant le schéma Pd (21 semaines), et on constate une plus grande fréquence de réduction des doses de pomalidomide et de dexaméthasone, ainsi que du retardement de cycles chez les patients recevant le schéma Isa-Pd. En outre, les patients recevant le schéma Isa-Pd présentent une incidence supérieure d'effets indésirables (EI) de grade 3 ou plus et d'effets indésirables graves (EIG), liés ou non au traitement à l'étude; cependant, les proportions d'abandon du traitement à l'étude ou de décès découlant un EI attribuable au médicament sont faibles, et sont semblables dans les groupes d'intervention. Les réactions à la perfusion, la neutropénie, les infections des voies respiratoires supérieures, la bronchite et la neutropénie fébrile sont les EI les plus courants ayant une fréquence supérieure avec le schéma Isa-Pd qu'avec le schéma Pd. La plupart des réactions à la perfusion survenues dans l'essai se sont produites au début du traitement, et ont pu être éliminées à l'aide de médicaments préparatoires définis dans le protocole. À la lumière de ces données d'innocuité, le CEEP convient avec le GOC et les cliniciens inscrits que, bien que les effets toxiques soient dans l'ensemble plus importants avec la trithérapie, le schéma Isa-Pd semble avoir un profil d'innocuité maîtrisable et être généralement bien toléré.

Compte tenu des données probantes issues de l'essai ICARIA-MM, le CEEP conclut que le schéma Isa-Pd procure un bénéfice clinique global net comparativement au schéma Pd d'après des améliorations d'importance clinique à la SSP et au TRO, le maintien de la QV et les effets toxiques maîtrisables.

Outre l'essai ICARIA-MM, le CEEP discute aussi des résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur pour estimer l'efficacité comparative des schémas Isa-Pd et Kd, ce dernier étant considéré comme un comparateur pertinent d'après le GOC, les cliniciens inscrits et le Groupe consultatif provincial (GCP). En l'absence de données probantes comparatives directes sur ces traitements, la CTI a été présentée afin d'appuyer le modèle pharmacoéconomique de la demande d'examen en vue du remboursement. La CTI se limite aux critères d'évaluation de l'efficacité (la SSP et la SG) d'après les résultats de l'essai ICARIA-MM et de l'essai ENDEAVOR, qui comparait le schéma Kd au traitement par le bortézomib et la dexaméthasone. Le promoteur reconnaît que les données disponibles ne permettent pas la réalisation d'une analyse plus robuste. Comme les critères d'inclusion des deux essais n'étaient pas les mêmes, il existe des différences dans d'importants facteurs pouvant modifier l'effet thérapeutique (p. ex. nombre et type de traitements antérieurs) dont la CTI, non ajustée et sans comparateur commun, ne tient pas compte. À l'instar de l'équipe des spécialistes de la méthodologie de l'ACMTS, le CEEP juge que cette limite de la CTI pourrait biaiser lourdement les résultats et que, par conséquent, il ne peut tirer de conclusions sur l'efficacité comparative des schémas Isa-Pd et Kd d'après cette CTI.

Le CEEP se penche sur les observations transmises par un groupe de défense des intérêts des patients au sujet du schéma Isa-Pd. Aux yeux des patients, le MMRR a d'importantes répercussions sur la QV en raison des symptômes physiques associés à la maladie et aux traitements (plus particulièrement les problèmes de mobilité, la neuropathie, l'essoufflement et la fatigue), qui minent le bien-être social et la participation aux activités et ont un lourd fardeau financier découlant de l'absentéisme au travail et des dépenses encourues en lien avec le traitement. Les patients souhaitent un traitement qui maîtrise efficacement la maladie, entraîne peu d'effets secondaires et améliore la QV. Étant donné l'évolution naturelle du MM, qui est caractérisé par des périodes de rémission suivies inexorablement par des rechutes, les patients jugent important d'avoir des options de traitement et de pouvoir choisir parmi différents traitements efficaces qui amélioreront leur pronostic. Les observations transmises par les groupes comprennent notamment les points de vue de quatre patients possédant une expérience directe du schéma Isa-Pd. Ces patients trouvent que le traitement a été

efficace pour maîtriser leur maladie et qu'il a amélioré la QV; les effets secondaires intolérables les plus souvent mentionnés sont les infections respiratoires, l'anémie et les symptômes s'apparentant à ceux du rhume. Dans l'ensemble, le CEEP est convaincu que le schéma Isa-Pd répond aux valeurs suivantes des patients : retarder la progression de la maladie, préserver la QV, s'accompagner d'effets secondaires maîtrisables et offrir une option de traitement efficace supplémentaire.

Le CEEP a délibéré sur le rapport cout/efficacité du schéma Isa-Pd comparativement au schéma Pd. Au sujet des résultats de l'analyse de référence de l'ACMTS, le Comité remarque que c'est le bénéfice clinique extrapolé attendu du schéma Isa-Pd comparativement au schéma Pd durant l'horizon temporel du modèle qui a la plus grande influence sur les résultats du modèle. Les données d'efficacité à long terme sont incertaines, et les estimations de la SG et de la SSP sont vraisemblablement optimistes. Pourtant, le RCED dépasse largement le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Par ailleurs, des analyses sont réalisées pour mesurer l'incidence de l'utilisation d'un prix réduit pour l'isatuximab. Même si ce médicament était offert à cout quasi nul, le schéma Isa-Pd ne serait toujours pas rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, la pomalidomide ayant un cout élevé. Le Comité conclut que le schéma Isa-Pd ne serait pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, même s'il y avait réduction des prix de l'isatuximab et de la pomalidomide.

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, le CEEP souligne que l'impact budgétaire est considérablement plus grand que celui avancé par le promoteur. Les facteurs qui influencent le plus l'impact budgétaire sont la prévalence du MM, la proportion de patients atteints de MMRR ayant déjà reçu de la lénalidomide et un IP, et la pénétration attendue du marché par le schéma Isa-Pd.

Le Comité examine en dernier lieu les commentaires transmis par le GCP sur des facteurs concernant les traitements actuellement remboursés, la population admissible, la mise en œuvre, ainsi que l'ordre d'administration et la priorité des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

Au réexamen de la recommandation initiale, le CEEP se penche sur la rétroaction de tous les groupes d'intervenants admissibles et délibère principalement sur la rétroaction du promoteur, le seul intervenant n'appuyant pas la conversion rapide en recommandation finale, et sur la rétroaction du GCP, qui n'est pas d'accord avec l'utilisation du schéma Isa-Pd après la progression durant un traitement par Pd ou PVd, étant donné que les patients ayant déjà reçu de la pomalidomide étaient exclus de l'essai ICARIA-MM.

La rétroaction du promoteur porte principalement sur les projections de SG au sein du modèle économique. Le promoteur estime que ces projections ne concordent pas avec l'évaluation clinique et ne sont pas appuyées par les données probantes des essais cliniques. Le CEEP souligne que les données de SG présentées, issues de l'essai ICARIA-MM, sont incomplètes et qu'un suivi plus long est nécessaire pour atténuer l'incertitude associée aux extrapolations. Bien que l'on observe une tendance à l'allongement de la SG chez les patients recevant le schéma Isa-Pd par rapport à ceux recevant le schéma Pd durant l'essai, la différence n'est pas statistiquement significative. Le Comité soutient que les nouvelles analyses faites par l'ACMTS concordent avec les données probantes cliniques, étant donné qu'on prévoit un bénéfice sur le plan de la survie associé au schéma Isa-Pd par rapport à Pd. De plus, les distributions de SG utilisées dans l'analyse de référence de l'ACMTS sont choisies à la lumière des commentaires des experts cliniques consultés, et correspondent aux attentes de ceux-ci, selon lesquels il serait peu probable que le schéma Isa-Pd procure un bénéfice résiduel sur le plan de la survie après la progression de la maladie. Le promoteur soulève en outre des réserves entourant la violation de l'hypothèse de risques proportionnels dans la nouvelle analyse de l'ACMTS. Cependant, bien que cette hypothèse soit raisonnable d'après les données d'essais cliniques, une hypothèse de risque non proportionnel peut aussi être raisonnable. Le CEEP se penche sur les analyses de scénario supplémentaires réalisées par l'ACMTS pour examiner les incertitudes quant à la SG. Ces scénarios consistaient à : présumer qu'il n'y a aucune différence de survie à partir du moment où les courbes de SG se croisent, présumer qu'il n'y a pas de cout ou de bénéfice différentiels après 10 ans, et choisir une distribution de Weibull restreinte. Dans tous les scénarios, le RCED du schéma Isa-Pd dépasse les 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au schéma Pd.

On trouvera à l'annexe 1 un résumé des délibérations du CEEP au sujet de la rétroaction du GCP.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada;
- deux exposés de commentaires de groupes de cliniciens inscrits : un exposé de cliniciens du Comité consultatif sur les médicaments (CCM) en hématologie d'Action cancer Ontario (ACO)–Santé Ontario, et un de cliniciens du Canadian Myeloma Research Group (CMRG);
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada;
- un groupe de cliniciens inscrits : le CCM d'ACO;
- le GCP de l'ACMTS;
- le promoteur, Sanofi Genzyme.

La recommandation initiale préconisait le remboursement du schéma Isa-Pd dans le traitement du MMRR chez le patient ayant déjà reçu au moins deux traitements comprenant la lénalidomide et un IP, sous réserve de l'amélioration du rapport cout/efficacité et de l'atténuation de l'impact budgétaire.

D'après les commentaires reçus au sujet de la recommandation initiale, le groupe de défense des intérêts des patients, le groupe de cliniciens inscrits et le GCP y sont favorables et proposent de l'entériner en tant que recommandation finale. Le GCP demande toutefois des précisions sur la place du schéma Isa-Pd dans la séquence de traitements chez les patients dont la maladie a progressé durant un traitement par Pd ou PVd. Le promoteur est d'accord en partie avec la recommandation initiale, mais n'appuie pas sa conversion rapide en recommandation finale. La rétroaction du promoteur porte principalement sur l'évaluation économique du schéma Isa-Pd.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue systématique a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du schéma thérapeutique Isa-Pd comparativement à celles de l'option de référence au Canada dans le traitement du MMRR chez les personnes ayant reçu au moins deux traitements antérieurs comprenant la lénalidomide et un IP.

Étude retenue : un ECR de phase III, international, de devis ouvert

La revue systématique de l'ACMTS porte sur l'essai ICARIA-MM, un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III, ouvert comparant le schéma Isa-Pd au schéma Pd chez les patients atteints de MMRR ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comprenant la lénalidomide et un IP. L'essai, toujours en cours, porte sur 307 patients de 24 pays; après répartition aléatoire, 154 patients se sont retrouvés dans le groupe Isa-Pd et 153 dans le groupe Pd. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction du nombre de traitements antérieurs (2 ou 3, ou plus de 3) et de l'âge (< 75 ans, ou ≥ 75 ans).

Population étudiée : adultes atteints de MMRR, nombre médian de traitements antérieurs de 3, aucune exposition antérieure à un anticorps monoclonal, âge médian de 67 ans, indice ECOG de 0 ou de 1

Étaient admissibles à l'essai ICARIA-MM les adultes (18 ans ou plus) ayant un diagnostic confirmé de myélome, dont la maladie est mesurable (protéine monoclonale sérique ou urinaire), ayant connu un échec thérapeutique lors d'au moins deux traitements

antérieurs comprenant au moins deux cycles consécutifs de lénalidomide et un IP, soit séparément ou en combinaison. L'échec thérapeutique est défini comme étant une progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 60 jours suivants, une progression de la maladie dans les six mois suivant une réponse au moins partielle, ou une intolérance à un médicament. Tous les patients devaient avoir obtenu une réponse minimale ou plus importante à au moins un traitement antérieur; cependant, leur maladie devait avoir été réfractaire à leur dernier traitement. Les patients ont un indice ECOG (indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 2. Sont exclus les patients ayant un MM réfractaire primaire, une leucémie à plasmocytes ou une amyloïdose active. Le traitement antérieur par un anticorps monoclonal anti-CD38 est permis si la maladie n'y était pas réfractaire; le traitement antérieur par la pomalidomide n'est pas permis.

L'âge moyen des 307 patients recrutés est de 67 ans; la majorité des participants sont des hommes (51,8 %), sont de race blanche (79,5 %), et ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 (89,6 %). La plupart des patients sont d'Europe de l'Ouest (43 %) et seule une petite proportion des patients retenus viennent d'Amérique du Nord (3,9 %). Le délai médian entre le diagnostic initial de MM et la répartition aléatoire est de 4,2 ans (étendue de 0,5 à 20,5). Au début de l'étude, la plupart des patients ont une maladie soit de stade I (37,5 %) ou de stade II (35,5 %) selon le système de classification ISS (*International Staging System*), ou encore de stade II (64,2 %) selon l'ISS révisé (R-ISS). Tous les patients ont une maladie réfractaire et récidivante, et le nombre médian de traitements antérieurs est de 3 (étendue de 2 à 11). Une personne (0,3 %) du groupe recevant le schéma Isa-Pd a déjà reçu un anticorps monoclonal anti-CD38 (le daratumumab).

Dans l'ensemble, le nombre de traitements antérieurs, la classe des médicaments reçus et l'état réfractaire à un traitement antérieur sont bien équilibrés entre les groupes d'intervention. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients au début de l'étude sont elles aussi équilibrées, mais on remarque des différences non négligeables entre les groupes. Par rapport au groupe recevant le Pd, le groupe recevant le schéma Isa-Pd compte plus de patients plus âgés (65 à 74 ans : 44,2 % comparativement à 35,3%; < 65 ans : 35,1 % comparativement à 45,8 %), de sexe masculin (57,8 % comparativement à 45,8 %) et ayant un indice ECOG de 1 (53,9 % comparativement à 44,4 %). De plus, une proportion légèrement plus élevée des patients ont une atteinte rénale dans le groupe Isa-Pd que dans le groupe Pd (38,7 % comparativement à 33,8 %). Enfin, plus de patients du groupe Isa-Pd ont une maladie de stade I selon l'ISS au début de l'étude (41,6 % comparativement à 33,3 %) et moins d'entre eux présentent des anomalies cytogénétiques à risque élevé (15,6 % comparativement à 23,5 %).

La durée médiane du traitement à l'étude est plus longue dans le groupe Isa-Pd que dans le groupe Pd, soit de 41 semaines (étendue de 1,3 à 76,7) comparativement à 24 semaines (étendue de 1,0 à 73,7). En ce qui concerne les traitements ultérieurs, les patients du groupe Pd ont été plus nombreux à recevoir plus tard un anticancéreux systémique (54,2 %) que ceux du groupe Isa-Pd (39,0 %); de même, plus de patients du groupe Pd (29,4 %) que du groupe Isa-Pd (3,9 %) ont été traités par le daratumumab.

Principaux résultats quant à l'efficacité : amélioration statistiquement significative de la SSP et du TRO associée au schéma Isa-Pd; données sur la SG incomplètes

Des analyses de l'efficacité concernant les critères d'évaluation principal et secondaires sont menées par un ECII, et la progression de la maladie est définie d'après les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Les critères d'évaluation de l'efficacité les plus importants examinés par le Comité sont la SSP, soit le critère d'évaluation principal de l'étude, et deux critères secondaires, le TRO et la SG; tous s'inscrivent dans l'analyse statistique hiérarchique. La collecte de données aux fins des analyses d'efficacité prend fin le 11 octobre 2018; à ce moment, le suivi médian est de 11,6 mois.

À la date limite de collecte de données, l'essai a atteint son critère d'évaluation principal. En tout, 73 patients (47,4 %) du groupe recevant le schéma Isa-Pd et 89 patients (58,2 %) de celui recevant le schéma Pd ont connu une progression de la maladie ou sont décédés, pour un rapport des risques instantanés (RRI) stratifié de 0,596 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,44 à 0,81; $P = 0,001$). La SSP médiane est plus longue dans le groupe Isa-Pd (11,53 mois) que dans le groupe Pd (6,47 mois). Les résultats d'analyses par sous-groupes préétablies de la SSP concordent avec les résultats de l'analyse principale de la population en intention de traiter, et presque toutes les estimations de RRI sont favorables au traitement par le schéma Isa-Pd.

En ce qui concerne la réponse, le TRO (meilleure réponse globale : réponse partielle ou supérieure) est plus élevé dans le groupe Isa-Pd (60,4 %) que dans le groupe Pd (35,3 %). La valeur de p stratifiée est $< 0,0001$, ce qui dénote une différence significative entre les deux groupes en faveur du schéma Isa-Pd.

À la date de fin de la collecte des données (analyse intermédiaire), on déplorait 99 décès, soit 43 (27,9 %) dans le groupe Isa-Pd et 56 (36,6 %) dans le groupe Pd. La SG médiane n'était atteinte dans aucun des groupes. Les données d'analyse intermédiaire ne démontrent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes d'intervention, le RRI stratifié étant de 0,687 (IC à 95 % de 0,46 à 1,02; $P = 0,0631$; degré de signification statistique unilatéral de 0,0008). La probabilité de survie à 12 mois est estimée à 72 % dans le groupe Isa-Pd et à 63 % dans le groupe Pd. L'analyse finale des données sur la SG aura lieu à l'atteinte de 220 décès.

Les résultats concernant d'autres critères d'évaluation de l'efficacité, comme le délai avant la progression et la durée de réponse, semblent également favorables au schéma Isa-Pd.

Résultats rapportés par les patients : aucune différence d'importance clinique dans les mesures de QV par rapport aux valeurs de départ dans l'un ou l'autre des groupes

Les résultats rapportés par les patients sont un critère d'évaluation secondaire de l'essai. La QV liée à la santé est mesurée à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie Core 30 (QLQ-C30) de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et du module connexe en 20 items sur le myélome (MY20); les scores d'utilité de santé utilisés dans les analyses économiques de la santé sont obtenus à l'aide du questionnaire EuroQol à cinq dimensions et à cinq niveaux (EQ-5D-5L), qui comprend un système descriptif d'évaluation de l'utilité et l'échelle visuelle analogique (ÉVA). Les patients répondent aux questionnaires le premier jour de chaque cycle de traitement, à l'arrêt du traitement, et à l'occasion du suivi. L'analyse des critères relatifs aux résultats rapportés par les patients est réalisée dans la population soumise à l'analyse d'innocuité, chez les patients soumis à l'évaluation de départ et à au moins une évaluation par la suite. La différence minimale d'importance (DMI) par rapport aux valeurs de départ est définie comme étant une augmentation ou une diminution de 10 points aux scores sommaires, aux sous-échelles et aux items sur les symptômes du QLQ-C30 et du QLQ-MY20; en ce qui concerne l'EQ-5D-5L, la DMI est de 0,074 point pour le système descriptif et de 7 points pour l'ÉVA. Les différences au sein d'un groupe ou entre les groupes ne font pas l'objet d'une vérification de la signification statistique.

Dans l'ensemble, la proportion des patients ayant répondu aux questionnaires est semblable dans les différents groupes pour les trois instruments; les taux de réponse sont élevés au début de l'étude, et demeurent à au moins 90 % du cycle 2 au cycle 10. Moins de la moitié de la population soumise à l'évaluation de l'innocuité participe toujours à l'étude et reçoit toujours le traitement au cycle 6 dans le groupe Pd et au cycle 10 dans le groupe Isa-Pd. L'analyse des résultats rapportés par les patients n'est effectuée que pour la période de traitement.

La QV liée à la santé, mesurée à l'aide des scores sur l'état de santé global et la QV du questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC, est préservée dans les deux groupes d'intervention, et le changement moyen entre le début de l'étude et la période de traitement n'est pas d'importance clinique. La capacité fonctionnelle est préservée dans les deux groupes d'intervention, et le changement moyen par rapport aux valeurs de départ n'est d'importance clinique dans aucun des groupes en ce qui concerne les scores évaluant le fonctionnement physique, émotionnel, social et cognitif ainsi que l'exercice des rôles. De même, le fardeau des symptômes demeure dans les deux groupes durant le traitement, et on ne constate pas de changement moyen d'importance clinique par rapport au début de l'étude pour ce qui est des difficultés financières ou des symptômes suivants : fatigue, nausée, vomissements, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée. On note dans les deux groupes des changements isolés de 10 points ou plus dans les scores évaluant les symptômes vers la fin de la période de traitement (alors que la taille des échantillons était petite); cependant, aucune tendance claire ou cohérente n'a été détectée. Des résultats semblables sont observés au QLQ-MY20; les scores aux sous-échelles sur l'image corporelle, des perspectives d'avenir, des symptômes de la maladie et des effets secondaires restent en général les mêmes durant la période de traitement dans les deux groupes.

À l'instar des autres résultats rapportés par les patients, les scores d'utilité de santé et les scores à l'ÉVA se maintiennent au cours de la période de traitement. On note des changements isolés dépassant le seuil de DMI vers la fin de la période de traitement, mais la taille des échantillons est petite à ce moment.

Innocuité : toxicité globale plus grande avec le schéma Isa-Pd; profil d'innocuité considéré comme maîtrisable

L'analyse des critères d'évaluation de l'innocuité repose sur des données recueillies jusqu'à la date limite du 22 novembre 2018. Par rapport aux patients recevant le schéma Pd, ceux recevant le schéma Isa-Pd ont été plus nombreux à obtenir une réduction de la dose de pomalidomide (42,8 % comparativement à 24,2 %) et de dexaméthasone (32,9 % comparativement à 25,5 %). L'ajout de l'isatuximab à la pomalidomide et à la dexaméthasone est également associé à un plus grand nombre de cycles de traitements retardés (57,9 % comparativement à 43,0 %) ainsi qu'à des retards plus longs (> 7 jours : 34,9 % comparativement à 17,4 %).

De façon générale, le schéma Isa-Pd entraîne une plus forte incidence d'EI que le schéma Pd. Les EI apparus au traitement (EIAT), tous grades confondus, sont signalés chez une proportion semblable de patients des deux groupes de traitements, mais des EIAT graves surviennent chez davantage de patients recevant le schéma Isa-Pd, et les patients de ce groupe sont également plus nombreux à subir un EIAT (tous grades confondus, graves, sévères) réputé être associé à au moins un des médicaments à l'étude. L'incidence supérieure d'EIAT enregistrée dans le groupe Isa-Pd n'est pas associée à un taux d'abandon du traitement à l'étude plus élevé, bien que les patients de ce groupe soient plus nombreux que ceux du groupe Pd à cesser certains médicaments du schéma combiné avant la fin en raison d'un EIAT (9,2 % comparativement à 2,0 %).

Les EIAT suivants, tous grades confondus, ont une incidence de 10 % ou plus, et sont plus courants (différence \geq 5 %) chez les patients recevant le schéma Isa-Pd que chez ceux recevant le schéma Pd : neutropénie (46,7 % dans le groupe Isa-Pd et 33,6 % dans le groupe Pd), réactions à la perfusion (36,8 % et 1,3 %), infection des voies respiratoires supérieures (28,3 % et 17,4 %), diarrhée (25,7 % et 19,5 %), bronchite (23,7 % et 8,7 %), dyspnée (15,1 % et 10,1 %), nausée (15,1 % et 9,4 %), vomissements (11,8 % et 3,4 %) et neutropénie fébrile (11,8 % et 2,0 %). Les EIAT de grade 3 ou plus suivants surviennent chez au moins 10 % des patients, et sont plus fréquents (différence \geq 5 %) dans le groupe du schéma Isa-Pd : neutropénie (46,1 % et 32,2 %) et neutropénie fébrile (11,8 % et 2,0 %). Les EIAT graves les plus courants (tous grades confondus), rapportés chez au moins 3 % et ayant une incidence plus grande dans le groupe Isa-Pd sont les suivants : infections urinaires (3,9 % et 1,3 %), neutropénie (3,3 % et 1,3 %), neutropénie fébrile (6,6 % et 2,0 %), fracture pathologique (3,3 % et 2,0 %) et les réactions à la perfusion (3,9 % et 0,7 %).

Parmi les EIAT réputés être associés au traitement à l'étude, les plus courants (\geq 10 %) ayant une incidence d'au moins 5 % de plus dans le groupe Isa-Pd que dans le groupe Pd, sont les suivants : neutropénie (42,8 % dans le groupe Isa-Pd et 32,2 % dans le groupe Pd), réactions à la perfusion (36,2 % et 0,0 %), infection des voies respiratoires supérieures (9,9 % et 4,4 %) et neutropénie fébrile (10,5 % et 2,0 %). Les EIAT de grade 3 ou plus les plus courants (\geq 5 %), ayant une incidence d'au moins 5 % de plus dans le groupe Isa-Pd, sont les suivants : neutropénie (42,1 % et 30,9 %) et neutropénie fébrile (10,5 % et 2,0 %). Les EIAT graves associés au traitement les plus fréquents (\geq 2 %) dans le groupe Isa-Pd sont la pneumonie (9,9 %), la neutropénie fébrile (6,6 %), les réactions à la perfusion (3,9 %), la neutropénie (2,0 %), l'embolie pulmonaire (2,0 %) et la thrombopénie (2,0 %).

À la date limite de collecte de données d'innocuité, neuf patients sont décédés d'un EIAT : trois (2,0 %) du groupe Isa-Pd et six (4,0 %) du groupe Pd. On estime que les EIAT mortels sont attribuables au traitement à l'étude chez une personne (0,7 %) du groupe Isa-Pd, décédée d'une sepsie, et deux personnes (1,3 %) du groupe Pd, décédées respectivement d'une pneumonie et d'une infection urinaire.

Limites : essai ouvert et données sur la SG incomplètes

Dans l'ensemble, l'essai IICARIA-MM est bien conçu; il comporte toutefois certaines limites qui devraient être prises en compte dans l'interprétation des résultats, notamment les suivantes :

- Étant donné le devis ouvert de l'étude, les chercheurs et les patients connaissent le traitement reçu. Il se peut que le fait que cette information soit connue entraîne un risque de biais dans la mesure et la déclaration des critères d'évaluation, potentiellement en faveur du schéma Isa-Pd. Ce biais serait plus probable lorsqu'il est question de critères d'évaluation subjectifs

(p. ex. effets indésirables, symptômes évalués par le patient, issues évaluées par le patient) mesurés par le patient ou le fournisseur de soins que lorsqu'il est question de critères d'évaluation de l'efficacité, ceux-ci ayant été mesurés par un ECII afin de réduire le risque de biais lié à la subjectivité du chercheur.

- Pendant la période de suivi, les patients peuvent recevoir un traitement ultérieur contre le MMRR, par exemple le daratumumab, la lénalidomide ou un IP. La décision d'administrer un traitement après la progression de la maladie et le choix du traitement sont laissés à la discrétion du chercheur. Lorsqu'on parle d'essais sans insu, le choix du traitement ultérieur peut être influencé par le traitement reçu dans le cadre de l'étude. On ignore l'incidence de ce biais; cependant, dans l'ensemble, une proportion plus grande des patients du groupe témoin ont reçu un traitement ultérieur (39,0 % des patients du groupe Isa Pd comparativement à 54,2 % de ceux du groupe Pd); cette réalité pourrait fausser l'évaluation de la SG, parce qu'il se peut que les traitements prolongent la survie, de sorte que le bénéfice sur ce plan serait surestimé. Par ailleurs, le traitement ultérieur par un anticorps monoclonal (le daratumumab) est plus fréquent dans le groupe Pd. On s'attendrait à ce que le fait qu'une proportion plus grande de patients du groupe Pd reçoivent un traitement ultérieur biaise les résultats en faveur de ce groupe.
- L'analyse finale de la SG est prévue après l'atteinte de 220 décès dans l'essai. À l'analyse intermédiaire, un total de 99 décès étaient survenus, ce qui correspond à 45 % de l'information souhaitée. La survie médiane n'était alors atteinte dans aucun des groupes de traitement. Bien que l'on note une tendance non statistiquement significative laissant croire à une SG plus longue chez les patients recevant le schéma Isa-Pd, les données disponibles sont incomplètes; il faut un suivi plus long pour que les effets à long terme de l'ajout de l'isatuximab à la pomalidomide et au dexaméthasone sur la SG puissent être décrits adéquatement.
- Afin de tenir compte des analyses intermédiaires et des critères d'évaluation secondaires importants, le taux global d'erreur de type I est contrôlé, à juste titre, à l'aide d'une procédure de tests fermés. Cependant, l'essai évalue plusieurs analyses par sous-groupes prédéfinies et critères d'évaluation secondaires (délai avant progression, durée de réponse, TRO) qui ne font pas partie de l'analyse statistique hiérarchique. Ces résultats ne sont donc pas ajustés pour tenir compte de comparaisons multiples et ainsi maîtriser le risque d'erreur de type I. Ils doivent être considérés comme supplémentaires aux critères d'évaluation principal et secondaires et être interprétés avec prudence.
- Les anomalies hématologiques, comme la neutropénie et la thrombopénie, sont évaluées par des résultats de laboratoire et par le signalement des chercheurs. Cependant, seuls les EI hématologiques graves ou ceux ayant mené à une modification ou à un abandon de traitement figurent parmi les EI (ceux jugés d'importance clinique par les chercheurs). Ainsi, il se pourrait qu'un biais lié à la subjectivité des chercheurs entraîne une sous-déclaration des EI hématologiques.

Renseignements sur les comparateurs : CTI des schémas Isa-Pd et Kd

En l'absence de données probantes directes comparant les schémas Isa-Pd et Kd dans le traitement du MMRR chez le patient ayant déjà reçu deux traitements antérieurs (comprenant la lénalidomide et un IP), le promoteur présente une CTI non ajustée sans comparateur commun des deux traitements chez cette population. La CTI englobe deux essais : l'essai ICARIA-MM, dont proviennent des données individuelles sur le schéma Isa-Pd, et l'essai ENDEAVOR, dont proviennent des données agrégées sur le schéma Kd, aux fins de l'analyse de la SG; des valeurs médianes publiées sont utilisées dans l'analyse de la SSP. Bien que des comparaisons statistiques entre les traitements soient fournies pour ces critères d'évaluation importants (pour la SG : RRI = 1,0; IC à 95 % de 0,67 à 1,62; P = 0,848; pour la SSP : RRI = 0,75, IC à 95 % de 0,52 à 1,07, P = 0,11), les limites inhérentes à l'approche non ajustée sans comparateur commun employée dans la CTI entraînent une forte incertitude. Les RRI estimés laissent croire qu'il n'y aurait aucune différence entre les deux traitements pour ce qui est de la SG et de la SSP. Soulignons en outre que l'hétérogénéité des populations des deux essais, plus particulièrement en ce qui touche d'importants facteurs pouvant modifier l'effet thérapeutique relatifs aux antécédents de traitements (nombre et types) et des facteurs pronostics, pourrait biaiser considérablement les résultats et en limiter la généralisabilité. Par conséquent, on ne peut tirer de conclusions sur l'efficacité comparative des schémas Isa-Pd et Kd d'après la CTI présentée, et ses résultats doivent être interprétés avec prudence.

Besoin et fardeau de la maladie : néoplasie incurable exigeant des options thérapeutiques efficaces

Le MM symptomatique (exigeant un traitement) est une tumeur des plasmocytes incurable représentant 1,5 % des nouveaux cancers au Canada. On diagnostique environ 3 400 nouveaux cas par année, et ce type de cancer représente environ 10 % des cancers du sang. Le MM touche largement les personnes âgées, l'âge moyen au diagnostic étant de 62 ans chez les hommes et de 61 ans chez les femmes; 4 % seulement des cas sont diagnostiqués chez des personnes de moins de 45 ans. Au Canada, le taux de survie net à cinq ans du MM symptomatique est de 44 %. Les patients peuvent être stratifiés dans des groupes ayant différents pronostics selon divers paramètres cliniques et résultats d'analyse de laboratoire, notamment la présence d'anomalies cytogénétiques à risque élevé [détectées par la technique FISH : translocation t(4;14), t(14;16) ou t(14;20), délétion del(17p),

gain(1q); caryotype anormal non hyperdiploïde; signature de profil d'expression génique à risque élevé; et délétion del(13)]. Outre les facteurs de risque cytogénétiques, deux caractéristiques cliniques sont aussi associées à une évolution biologique rapide de la maladie, soit l'élévation de la lactico-déshydrogénase sérique et les signes de plasmocytes circulants à l'examen d'un frottis de sang périphérique. Pour le moment, il n'existe pas de preuves concluantes issues d'essais randomisés établissant qu'une stratégie de traitement différente serait préférable selon la stratification du risque du patient.

Quel que soit le traitement de première intention et quelle que soit sa durée, le MM récidivera tôt ou tard dans la plupart des cas. L'objectif du traitement du MMRR est de maîtriser de la maladie, avec des effets toxiques acceptables et une QV suffisante aux yeux des patients. Hors du cadre d'essais cliniques, où un financement provincial est offert, les options de traitement qui s'offrent actuellement aux patients sont les schémas DVd ou DRd, le schéma Pd avec ou sans cyclophosphamide, ainsi que le schéma Kd. Ces traitements sont complexes et le choix dépendra de plusieurs facteurs, notamment les traitements antérieurs et la réponse, les effets secondaires, les autres affections du patient ou sa fragilité, les préférences personnelles et le financement public. Bien que l'on ignore l'ordre optimal d'administration des traitements contre le myélome, il est essentiel de pouvoir offrir aux patients davantage d'options et de choix contre cette maladie incurable, et ce, du point de vue de la survie et d'un point de vue psychosocial.

Commentaires de cliniciens inscrits : le schéma Isa-Pd efficace et bien toléré; besoin non comblé chez les patients inadmissibles au daratumumab remboursé par un régime public

Deux exposés de cliniciens inscrits sont présentés dans le cadre de cet examen, l'un provenant de 2 cliniciens du CCM d'ACO, et l'autre de 15 cliniciens du CMRG. Les deux groupes mentionnent que les schémas Pd et Kd sont des traitements actuellement offerts contre le MMRR au Canada, et que le cyclophosphamide peut être ajouté au traitement par Pd. Les deux exposés soulignent que, dans la plupart des provinces, les patients dont la maladie est réfractaire à la lénalidomide et au bortézomib ne sont pas admissibles au daratumumab remboursé par les fonds publics.

Les cliniciens d'ACO et du CMRG estiment que les critères d'admissibilité de l'essai ICARIA-MM sont raisonnables et applicables au contexte clinique canadien; cependant, les deux groupes jugent qu'il ne devrait pas y avoir de restriction reposant sur la fonction rénale ou la formule sanguine. Ils mentionnent que, contrairement aux conditions de l'essai, il n'est pas essentiel en pratique clinique que les patients aient des marqueurs mesurables ou aient connu des effets toxiques de grade inférieur à 1. Les cliniciens jugent que le schéma Isa-Pd offre une efficacité favorable, avec un faible taux d'EI liés au traitement donnant lieu à un abandon du traitement; ce schéma thérapeutique est bien toléré et peut être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les cliniciens mentionnent que les effets néfastes de la combinaison thérapeutiques comprennent une contre-indication en cas d'antécédents d'éruption cutanée grave avec la lénalidomide, en raison d'un risque de réactivité croisée avec la pomalidomide. De même, les patients ayant des antécédents d'infections sinopulmonaires fréquentes exigeant la prise d'antibiotiques pourraient courir un risque accru d'infections des voies respiratoires supérieures; il faudrait donc prendre des précautions supplémentaires à l'amorce du traitement par schéma Isa-Pd.

Les groupes de clinicien indiquent que le schéma Isa-Pd est un traitement potentiellement important pour un certain groupe de patients ayant un besoin non comblé, soit les patients dont la maladie a progressé après le traitement par le bortézomib et la lénalidomide qui ne sont pas admissibles au daratumumab. Les cliniciens du CMRG mentionnent que le schéma Isa-Pd entraîne un bénéfice sur le plan de la SSP chez les patients réfractaires à la lénalidomide; en Ontario, ces patients n'ont actuellement pas accès à un anticorps monoclonal anti-CD38 remboursé et sont inadmissibles à de nouveaux traitements d'immunothérapie dans le cadre d'essais cliniques. Les cliniciens soulignent aussi qu'en ce moment, un nombre relativement faible de patients canadiens reçoivent un schéma combinant la lénalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone (RVd) dans le traitement d'un MMRR, et que ceux qui reçoivent le schéma DVd jusqu'à la progression de la maladie ne seraient pas admissibles au schéma Isa-Pd en troisième intention. Ainsi, il serait important que les patients qui n'ont jamais reçu le daratumumab puissent recevoir le schéma Isa-Pd après une progression ultérieure. Les cliniciens soulignent que pour les patients recevant le schéma Pd (avec ou sans cyclophosphamide) dont la maladie n'a pas progressé, l'ajout de l'isatuximab serait optimal, pourvu que la personne n'ait jamais reçu le daratumumab. Par conséquent, ils prédisent que, si le schéma Isa-Pd était remboursé, il remplacerait vraisemblablement les schémas Pd, avec ou sans cyclophosphamide, et Kd, étant donné qu'on ne peut traiter un même patient par la pomalidomide et le carfilzomib.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de MMRR : répercussions des symptômes sur les plans physique et social, et sur la QV; répercussions financières

Un groupe de défense des intérêts des patients, Myélome Canada, fournit des observations sur l'isatuximab dans le traitement du MMRR chez le patient ayant déjà reçu au moins deux traitements comprenant la lénalidomide et un IP. Myélome Canada a recueilli les points de vue de 329 patients canadiens au moyen de plusieurs sondages réalisés en juin et en juillet 2020. Les infections, les problèmes rénaux et la douleur sont les symptômes de MM les plus couramment mentionnés par les patients; les problèmes de mobilité, la neuropathie, l'essoufflement et la fatigue ont d'importantes conséquences sur le quotidien des patients et sur la QV en général. Outre les symptômes physiques, le MM a un impact considérable sur la vie professionnelle, les déplacements, l'activité physique et la capacité à donner de son temps, ce qui mine aussi la QV. Myélome Canada indique que le MM a de nombreuses répercussions financières sur les patients, qu'on pense au coût des médicaments, à la perte de revenus entraînée par l'absentéisme au travail, ou aux frais de stationnement pour les rendez-vous médicaux. La plupart des patients interrogés (60 %) avaient déjà reçu au moins deux traitements antérieurs, notamment la lénalidomide et le bortézomib, le carfilzomib ou l'ixazomib; certains (14 %) recevaient le schéma Pd ou l'avaient reçu.

Valeurs des patients au sujet du traitement : amélioration de la QV, traitements efficaces avec peu d'effets secondaires, existence de plusieurs traitements efficaces offrant un choix au patient

Les répondants mentionnent souhaiter des traitements efficaces qui maîtrisent la maladie ou entraînent la rémission, tout en entraînant peu d'effets secondaires. Bien que les patients souhaitent éviter tous les effets secondaires, ils mentionnent que la confusion, les infections et la douleur sont ceux qu'ils tiennent le plus à éviter. Les patients souhaitent des options de traitement qui améliorent leur QV en général, et ils insistent sur l'importante de pouvoir choisir parmi différentes options de traitement efficaces pour améliorer le pronostic. Les patients qui reçoivent le daratumumab aimeraient pouvoir recevoir le traitement à l'étude en cas de rechute. Six répondants ont déjà reçu le schéma Isa-Pd. Ils indiquent que le traitement a amélioré leur QV et qu'il a été efficace pour maîtriser leur maladie. Aux yeux des patients, les effets secondaires intolérables les plus fréquents du schéma Isa-Pd sont les infections respiratoires, l'anémie et les symptômes s'apparentant à ceux du rhume.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

L'isatuximab se vend sous forme de flacons à usage unique de 100 mg ou de 500 mg. La posologie recommandée est de 10 mg par kilogramme de poids corporel administré par injection intraveineuse une fois par semaine durant le premier cycle de traitement, et toutes les deux semaines par la suite, le tout en combinaison avec des doses normalisées de pomalidomide et de dexaméthasone (schéma Isa-Pd), jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou survenue d'effets toxiques inacceptables. Une prémédication (p. ex. dexaméthasone, acétaminophène, antihistaminiques H2, diphénhydramine) devrait précéder l'administration d'isatuximab. Au prix indiqué par le promoteur, soit 758 \$ le flacon de 100 mg d'isatuximab et 3 789 \$ le flacon de 500 mg, le coût d'acquisition total de l'isatuximab est de 21 221 \$ pour le premier cycle de traitement et de 10 611 \$ par la suite; au total, le schéma Isa-Pd coûte entre 31 727 \$ et 31 733 \$ pour le premier cycle, et entre 21 117 \$ et 21 123 \$ pour les cycles suivants.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité reposant sur un modèle à survie partitionnée évaluant le schéma Isa-Pd comparativement au schéma Pd dans le traitement du MMRR. Il a modélisé les coûts et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) sur un horizon temporel de la vie entière (20 ans), du point de vue d'un système public de soins de santé. Les proportions de patients chez qui la maladie n'avait pas évolué, chez qui elle avait évolué ou qui étaient décédés à un moment quelconque de l'horizon temporel du modèle étaient tirées de courbes de survie non mutuellement exclusives. La progression de la maladie est définie selon les critères de l'IMWG. L'efficacité clinique, qui repose sur les données de l'essai ICARIA-MM, a été évaluée par extrapolation paramétrique des données de survie.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Certains comparateurs pertinents, comme le schéma Pd combiné à la cyclophosphamide et le schéma Kd, sont exclus de l'analyse de référence du promoteur. Bien que ce dernier présente une analyse de scénario comparant les schémas Isa-Pd et Kd, l'efficacité clinique comparative de cette analyse repose sur une CTI ajustée sans comparateur commun comportant plusieurs limites.

- Il existe une incertitude entourant l'extrapolation à long terme des données de SG et de SSP après la période de l'essai pour les schémas Isa-Pd et Pd. Les données de SG sont incomplètes, la SG médiane n'ayant pas été atteinte. Les courbes d'extrapolation choisies par le promoteur pour les deux schémas produisent des projections optimistes, peu plausibles d'un point de vue clinique. Il s'ensuit une incertitude minant l'extrapolation des données observées dans le modèle, surtout étant donné le fait qu'une bonne partie du bénéfice associé au schéma Isa-Pd survient durant la période d'extrapolation.
- Les valeurs d'utilité de santé appliquées dans le modèle manquent de validité apparente, et l'inclusion de valeurs d'utilité propres au traitement donne lieu à un comptage en double de la désutilité associée aux EI.
- Les coûts totaux d'acquisition de médicaments des schémas Isa-Pd et Pd pourraient avoir été surestimés en raison du choix du promoteur d'utiliser une courbe paramétrique pour le délai avant l'abandon du traitement, d'après les experts cliniques consultés.
- La proportion de patients qui recevraient un traitement ultérieur dans le modèle économique ne concorde pas avec ce à quoi on s'attendrait en pratique clinique, d'après les experts cliniques.

L'ACMTS se penche sur certaines des limites soulevées en effectuant les modifications suivantes : choix d'une distribution de Weibull pour la SG avec les schémas Isa-Pd et Pd; choix d'une distribution de Gompertz pour la SSP et le délai avant l'abandon du traitement avec le schéma Isa-Pd; choix d'une distribution de Weibull pour la SSP et le délai avant l'abandon du traitement avec le schéma Pd; révision des valeurs d'utilité associées aux états SSP et progression de la maladie. Après application de ces modifications, les résultats concordent avec les constatations générales du promoteur : le schéma Isa-Pd n'est pas une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Dans l'analyse de référence de l'ACMTS, le RCED du schéma Isa-Pd est de 1 555 947 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au schéma Pd.

Les résultats s'expliquent principalement par le coût d'acquisition de l'isatuximab et le bénéfice clinique différentiel attendu durant l'horizon temporel du modèle avec schéma Isa-Pd comparativement à Pd. Selon des analyses de réduction du prix, même si l'isatuximab était offert à coût nul, le schéma Isa-Pd ne serait pas rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, étant donné le coût élevé de la pomalidomide. Une réduction de 98 % du prix de l'isatuximab combinée à une réduction de 50 % du prix de la pomalidomide seraient nécessaires pour que le schéma Isa-Pd soit considéré comme rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Dans l'ensemble, il est très peu probable que le schéma Isa-Pd soit vu comme une utilisation rentable des ressources de soins de santé du Canada à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, et ce, même si l'on obtenait des réductions de prix pour l'isatuximab et pour la pomalidomide.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

L'ACMTS soulève d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : hypothèse selon laquelle le schéma Isa-Pd serait utilisé en deuxième intention dans la population indiquée; incertitude entourant plusieurs éléments d'information de nature épidémiologique utilisés dans le modèle pour estimer la taille du marché; discordance entre, d'une part, les parts de marché des traitements utilisés dans les scénarios de référence et de nouveau médicament et, d'autre part, les attentes des experts cliniques. L'ACMTS a retiré le schéma Isa-Pd des traitements de deuxième intention, a modifié les paramètres utilisés pour estimer la taille du marché, et a corrigé les parts de marché des schémas Isa-Pd, Pd et Kd. Une fois ces modifications apportées, il semble que l'impact budgétaire total serait sous-estimé. Une incertitude subsiste quant à la pénétration potentielle du marché par le schéma Isa-Pd. Si la pénétration du marché est plus importante que prévu, l'impact budgétaire du traitement pourrait être sous-estimé.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue*
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^{re} Jennifer Bell, bioéthicienne	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

* N'est plus membre.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception de la personne suivante : La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception de la personne suivante : La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen de l'isatuximab dans le traitement du MMRR, aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu, et conformément aux Lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, aucun des membres n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Le présent document ne contient aucune information confidentielle.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité

des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
Population de patients	
<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné les caractéristiques de la population de patients et les critères d'exclusion de l'essai ICARIA-MM, les patients ci-dessous devraient-ils être admissibles au traitement par le schéma Isa-Pd? <ul style="list-style-type: none"> ○ Patients ayant un indice ECOG de plus de 2 ○ Patients atteints d'amyloïdose primaire ○ Patients atteints de MM réfractaire primaire ○ Patients chez qui seule la chaîne légère libre est mesurable 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le CEEP convient avec le GOC que les patients ayant un indice ECOG supérieur à 2 pourraient bénéficier du traitement par le schéma Isa-Pd et donc que leur admissibilité devrait être établie au cas par cas. ○ Les patients atteints d'amyloïdose primaire sont exclus de l'essai ICARIA-MM, et le CEEP, à l'instar du GOC, juge qu'en l'absence de données, le schéma Isa-Pd ne devrait pas être administré chez ces patients. ○ Les patients atteints de MM réfractaire primaire sont exclus de l'essai ICARIA-MM; dans l'essai, le MM réfractaire primaire est défini comme étant l'absence d'une réponse même minimale à quelque traitement. Le CEEP aborde le fait que les patients atteints de MM réfractaire primaire, peu nombreux, sont parmi les plus vulnérables pour ce qui est du pronostic et qu'ils ont actuellement accès à des traitements extrêmement limités qui comprennent souvent les soins palliatifs. Compte tenu de ces facteurs, le CEEP se range à l'avis du GOC, selon lequel on pourrait envisager le traitement par le schéma Isa-Pd chez les patients atteints de MM réfractaire primaire qui y seraient par ailleurs admissibles. ○ Le GOC mentionne qu'en cas de myélome à chaîne légère, on peut effectuer des épreuves de dosage de chaîne légère libre, et que ce sous-type de myélome est généralement pris en charge de la même manière que d'autres sous-types. Le GOC juge donc que les patients atteints de ce type de myélome seraient admissibles au traitement à l'étude.
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP cherche aussi à éclaircir les points ci-dessous. <ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients présentant des anomalies cytogénétiques à risque élevé répondent-ils différemment au traitement par schéma Isa-Pd? Devraient-ils recevoir un autre traitement? ○ Il pourrait être nécessaire, pour une durée limitée, de se pencher sur les patients recevant un traitement par Pd ou Kd dont la maladie n'a pas progressé. Pourraient-ils passer au schéma Isa-Pd – soit par l'ajout de l'isatuximab dans le cas des patients recevant Pd? Et serait-il acceptable de passer du schéma PVd (Pd avec bortézomib) au schéma Isa-Pd? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients présentant des anomalies cytogénétiques à risque élevé connues – délétion del(17p), translocations t(4;14) ou t(14;16) détectées par la technique FISH – représentent une proportion importante des patients de l'essai ICARIA-MM, et les analyses par sous-groupes prédéfinis montrent qu'ils répondent aussi bien au traitement que les patients ne présentant pas ce type de caractéristiques. Ainsi, le schéma Isa-Pd devrait être offert aux patients présentant des anomalies cytogénétiques à risque élevé connues, pourvu qu'ils répondent aux autres critères d'admissibilité de l'essai ICARIA-MM. ○ Le CEEP convient avec le GOC qu'il serait raisonnable d'ajouter l'isatuximab au schéma Pd chez les patients dont la maladie n'a pas progressé et qui répondent aux critères d'admissibilité de l'essai ICARIA-MM, comme cette approche serait cohérente avec celle suivie pour d'autres schémas thérapeutiques contre le myélome. Chez les patients traités par les schémas Pd, Kd ou PVd qui répondent aux critères d'admissibilité de l'essai, le schéma Isa-Pd pourrait être envisagé en cas de progression de la maladie ou d'intolérance au traitement. ○ Le GCP n'appuie pas l'utilisation du schéma Isa-Pd après progression durant un traitement par les schémas Pd ou PVd, étant donné que les patients ayant déjà reçu de la pomalidomide étaient exclus de l'essai ICARIA-MM – Le CEEP discute du fait que les patients ayant reçu de la pomalidomide étaient exclus de l'essai et qu'il n'existe donc pas de données portant sur l'utilisation du schéma Isa-Pd après progression de la maladie pendant un traitement par Pd ou PVd. Cependant, le CEEP fait valoir qu'il existe un besoin non comblé pour les patients ayant déjà reçu la pomalidomide, mais n'ayant jamais reçu de traitement par un anticorps anti-CD38. Il convient avec le GOC qu'il s'agit d'un petit groupe de patients, qui sera appelé à diminuer au fil du temps. Durant une période limitée, il faudrait donner à ces patients la chance de recevoir un anticorps anti-CD38; ils devraient pouvoir recevoir le schéma Isa-Pd pourvu qu'ils répondent aux autres critères d'admissibilité de l'essai ICARIA-MM.

Mise en œuvre	
<ul style="list-style-type: none"> • Quels sont la durée du traitement et les critères d'arrêt? 	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement par le schéma Isa-Pd devrait suivre le protocole de l'essai ICARIA-MM et se poursuivre jusqu'à l'apparition de signes clairs de progression selon les critères de l'IMWG ou d'effets toxiques inacceptables. Cependant, le GOC fait remarquer que, à l'heure actuelle, on ignore si le traitement devrait se poursuivre après une progression biochimique en l'absence d'une progression clinique. À l'instar du GOC, le CEEP estime que, dans la pratique clinique, il est raisonnable – ce n'est en fait pas rare – de permettre aux patients de poursuivre un traitement tant qu'il n'y a pas de progression clinique, mais que la décision devrait être prise au cas par cas.
<ul style="list-style-type: none"> • Selon les critères consensuels de l'IMWG, la réponse au traitement ou la progression de la maladie doivent être confirmées lors de deux mesures consécutives du paramètre pertinent, menées sur deux échantillons. Faudrait-il appliquer cette exigence dans la pratique clinique? 	<ul style="list-style-type: none"> • En effet, il faudrait réaliser deux mesures consécutives, comme le prévoient les critères consensuels de l'IMWG; toutefois, le GOC souligne que la détermination de la progression de la maladie exigeant un changement de traitement ne devrait pas reposer que sur la progression biochimique, et qu'elle devrait plutôt tenir compte d'autres facteurs relatifs au patient, notamment la progression clinique.
<ul style="list-style-type: none"> • Serait-il souhaitable d'ajouter du cyclophosphamide au traitement en cas de progression biochimique? 	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'y a pas de données issues de l'essai ICARIA-MM appuyant l'ajout de cyclophosphamide au schéma Isa-Pd en cas de progression biochimique. Cependant, le GOC souligne qu'il serait raisonnable que le clinicien et le patient envisagent l'ajout de ce médicament pour faire le pont avec le traitement ultérieur. Le CEEP, à l'instar du GOC, juge que l'ajout de cyclophosphamide est une option peu coûteuse à faible risque qui devrait être offerte aux patients au cas par cas. Mentionnons que dans ces circonstances, l'impact budgétaire pourrait être sous-estimé, comme cette éventualité n'est pas incluse dans les analyses économiques.
<ul style="list-style-type: none"> • Les modifications de doses n'étaient pas permises dans l'essai. Pourrait-on réduire la dose d'isatuximab pour atténuer les réactions à la perfusion? 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP se range à l'avis du GOC, selon lequel la réduction des doses ne devrait pas être la première stratégie employée pour atténuer les réactions à la perfusion, étant donné que cette stratégie peut mener à une diminution de l'efficacité de l'isatuximab. Il vaudrait mieux utiliser d'autres stratégies, par exemple la prise d'antihistaminiques ou de stéroïdes ou l'augmentation de la durée (ralentissement) de la perfusion.
Ordre et priorité des traitements	
<ul style="list-style-type: none"> • Le GCP souhaite confirmer la place du schéma Isa-Pd dans le traitement et l'ordre d'administration des différents schémas thérapeutiques contre le MM. Plus particulièrement : <ul style="list-style-type: none"> ○ Quelle serait la séquence optimale des traitements qui devraient être offerts avant schéma Isa-Pd? ○ Y a-t-il des facteurs relatifs au patient qui justifieraient de privilégier le schéma Isa-Pd plutôt que les schémas Pd ou Kd en troisième intention? ○ Serait-il acceptable d'utiliser schéma Isa-Pd après un traitement de première intention par RVd, sans autre traitement antérieur (s'agirait-il d'une utilisation hors indication?)? ○ Si un patient a reçu le schéma RVd en première intention, quels traitements pourrait-il recevoir en deuxième intention pour ensuite être admissible au schéma Isa-Pd? 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le CEEP convient avec le GOC que la séquence optimale des traitements contre le MM n'est pas établie et qu'elle est difficile à déterminer, étant donné que le traitement est choisi en fonction de différents facteurs relatifs au patient et à la maladie, des traitements remboursés par la province et de l'éventuelle apparition de nouvelles options. ○ Le GOC estime qu'il n'y a pas de facteurs particuliers qui justifieraient de privilégier l'un ou l'autre des schémas Isa-Pd, Pd ou Kd en troisième intention; toutefois, il serait raisonnable de ne pas utiliser Kd chez les patients ayant des antécédents importants de dysfonctionnement cardiopulmonaire et de neuropathie. ○ Cette population de patients ne serait pas admissible au schéma Isa-Pd conformément aux critères d'admissibilité de l'essai ICARIA-MM (moins de deux traitements antérieurs). Cependant, le CEEP et le GOC estiment que le schéma Isa-Pd pourrait être envisagé chez les patients dont la maladie est résistante et réfractaire à la lénalidomide et au bortézomib qui n'ont jamais reçu de traitement par un anticorps anti-CD38, quel que soit le nombre de traitements antérieurs. Il s'agira vraisemblablement d'un petit nombre de patients, qui ne pourraient pas recevoir d'anticorps monoclonal autrement, parce qu'ils ne seraient pas admissibles au daratumumab en deuxième intention. ○ Le GOC souligne qu'on ne sait pas s'il est préférable d'utiliser le schéma Kd avant ou après le schéma Isa-Pd. Il estime que le moment de l'utilisation du schéma Isa-Pd devrait être laissé à la discrétion du médecin et que le choix

<ul style="list-style-type: none"> ○ Que disent les données probantes sur le recours à l'isatuximab après l'échec d'un traitement contenant le daratumumab? ○ Serait-il raisonnable d'utiliser schéma Isa-Pd chez un patient ayant cessé la prise de daratumumab dans un traitement antérieur, s'il n'y a pas de signe de progression et que la personne répond à tous les autres critères d'admissibilité? ○ Que disent les données probantes sur le recours à l'isatuximab après un schéma contenant du carfilzomib dans le contexte du MMRR? <ul style="list-style-type: none"> ○ Est-il approprié d'ajouter l'isatuximab au schéma Pd en cas de progression biochimique? ○ Quelles seraient les options après un échec du traitement par le schéma Isa-Pd? ○ Serait-il raisonnable de poursuivre le traitement par l'isatuximab et la dexaméthasone en cas d'intolérance à la pomalidomide ou de cessation de la prise de ce médicament? 	<p>devrait reposer sur les besoins particuliers du patient; le CEEP partage cette position.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ L'essai ICARIA-MM exclut les patients dont la maladie a été réfractaire au traitement par un anticorps monoclonal anti-CD38. Il n'existe donc aucune donnée probante sur l'efficacité de l'isatuximab après l'échec d'un traitement contenant le daratumumab. ○ Le CEEP est d'accord avec le GOC pour dire qu'il serait raisonnable sur le plan clinique d'utiliser le schéma Isa-Pd chez les patients qui ont cessé le daratumumab avant qu'il y ait progression de la maladie ou qui y ont développé une intolérance. Soulignons que l'essai ICARIA-MM comprend un patient (dans le groupe Isa-Pd) ayant déjà reçu le daratumumab. ○ Vingt-cinq pour cent des patients de l'essai ICARIA-MM avaient déjà reçu du carfilzomib. Le CEEP se range à l'avis du GOC selon lequel les données de l'essai indiquent que le recours au schéma Isa-Pd après un traitement par le carfilzomib offre un bénéfice clinique. ○ L'essai ICARIA-MM n'admet pas les patients ayant connu une progression biochimique au cours d'un traitement par le Pd. Le GOC juge qu'il serait raisonnable d'envisager l'ajout de l'isatuximab au traitement des patients n'ayant jamais reçu d'anticorps monoclonal afin de mieux maîtriser la maladie, et que cette approche devrait être examinée au cas par cas. ○ À l'instar du GOC, le CEEP juge que, après l'échec du traitement par le schéma Isa-Pd, les options suivantes pourraient être envisagées : schémas contenant du carfilzomib, si le patient n'en a jamais reçu, accès compassionnel au sélinexor ou au bétantamab, participation à un essai clinique, ou soins palliatifs par des stéroïdes ou le cyclophosphamide. ○ Le CEEP et le GOC estiment que l'on pourrait envisager de poursuivre le traitement par l'isatuximab en cas d'intolérance à la pomalidomide ou de cessation de la prise de ce médicament, cette approche étant cohérente à ce qui se fait dans la pratique clinique, tout particulièrement chez les patients qui présentent des signes clairs de réponse biochimique ou clinique.
---	---

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique; IMWG = International Myeloma Working Group; Isa-Pd = isatuximab en combinaison avec la pomalidomide et la dexaméthasone; Kd = carfilzomib et dexaméthasone; MM = myélome multiple; MMRR = myélome multiple récidivant ou réfractaire; Pd = pomalidomide et dexaméthasone; Pvd = pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone; RVd = lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone.