



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Téclistamab (Tecvayli)

Indication : Dans le traitement du myélome multiple réfractaire ou récidivant chez l'adulte ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps monoclonal dirigé contre CD38, et dont la maladie a progressé au cours du dernier traitement.

Promoteur : Janssen

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Tecvayli?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tecvayli (téclistamab) dans le traitement du myélome multiple (MM) réfractaire ou récidivant chez l'adulte ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps monoclonal dirigé contre CD38, et dont la maladie a progressé au dernier traitement, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Tecvayli ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de MM ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, dont la maladie n'a pas répondu au dernier traitement et qui sont en assez bonne santé. Tecvayli ne doit pas être remboursé si le cerveau ou la moelle épinière sont atteints ou s'il y a des signes indiquant que les enveloppes protectrices de ces structures sont atteintes. De plus, il ne doit pas être remboursé chez les personnes atteintes d'amylose (accumulation d'une protéine amyloïde dans les organes) qui n'est pas secondaire à un MM, ni chez celles atteintes de leucémie à plasmocytes.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Tecvayli doit être prescrit et administré par des professionnels de la santé dans un centre de traitement doté des ressources médicales et du personnel nécessaires.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que Tecvayli pourrait entraîner une réponse thérapeutique, retarder la survenue d'une progression et prolonger la vie des patients.
- Tecvayli pourrait répondre à certains besoins des patients, étant donné qu'il peut s'agir d'une option de traitement efficace s'accompagnant d'effets secondaires maîtrisables.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Tecvayli ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Tecvayli devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 180 millions de dollars sur les trois prochaines années.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que le myélome multiple?

Le MM est un cancer des plasmocytes (globules blancs) dans la moelle osseuse (la substance molle trouvée à l'intérieur des os, où sont fabriqués les globules sanguins). Au Canada, environ 4 000 personnes ont reçu un diagnostic de MM en 2022.

Besoins non comblés en contexte de myélome multiple

Le MM est une maladie incurable associée à un pronostic sombre. Il arrive souvent que ce type de tumeur ne réponde pas aux traitements initiaux et revienne, de sorte que les patients doivent essayer de nombreux traitements différents. Il faut de nouvelles options de traitement pouvant prolonger la vie, retarder la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie, et s'accompagnant de moins d'effets secondaires que les options actuelles.

Combien coûte Tecvayli?

Le traitement par Tecvayli devrait coûter environ 29 608 \$ par patient pour le premier cycle de 28 jours, puis 26 964 \$ par cycle par la suite.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du téclistamab dans le traitement du myélome multiple (MM) réfractaire ou récidivant chez l'adulte ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps monoclonal dirigé contre CD38, et dont la maladie a progressé au cours du dernier traitement, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

Justification

Un essai clinique ouvert de phase I/II à un seul groupe (MajesTEC-1) montre que le traitement par le téclistamab pourrait entraîner des bienfaits sur le plan des taux de réponse, de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) chez les adultes atteints de MM réfractaire ou récidivant ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps monoclonal dirigé contre CD38. Le taux de réponse global (TRG) est de 63,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 55,2 % à 70,4 %) chez cette population lourdement traitée, un résultat qui atteint le seuil prédéfini (██████████), et le taux de réponse complète ou meilleure est de 45,5 % (IC à 95 % de 37,7 % à 53,4 %), ce que les cliniciens experts jugent pertinent sur le plan clinique. Bien que les résultats de SG et de SSP soient associés à une incertitude découlant du devis à un seul groupe de l'essai MajesTEC-1, le CEEP estime qu'ils sont prometteurs. Après un suivi d'une durée médiane de 22,8 mois, la SG médiane est de 21,9 mois (IC à 95 % de 15,1 mois à non évaluable) et la ██████████. La SSP médiane est de 11,3 mois (IC à 95 % de 8,8 à 16,4 mois), et la ██████████. En outre, bien que les résultats des comparaisons de traitements indirectes soient incertains en raison de limites méthodologiques, on note que l'effet observé semble systématiquement favorable au téclistamab par rapport au traitement au choix du médecin en contexte réel, et ce, pour tous les critères d'évaluation observés, notamment la réponse clinique, la SG et la SSP. Le téclistamab est associé à un profil de toxicité maîtrisable.

Les patients indiquent avoir besoin, après la troisième intention, d'options de traitement efficaces et accessibles, qui retardent la progression de la maladie, prolongent la survie, améliorent la qualité de vie et s'accompagnent d'effets secondaires moindres, le tout dans un format facile à administrer. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le téclistamab pourrait être une option de traitement accessible et efficace assortie d'effets secondaires maîtrisables et pouvant retarder la progression de la maladie et prolonger la survie. Prenant acte de l'incertitude des données probantes, le Comité estime que le téclistamab pourrait être plus accessible que le comparateur pertinent, soit la thérapie par cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le téclistamab et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 506 518 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement au choix du médecin chez la population à l'étude. À cette valeur de RCED, le téclistamab n'est pas rentable à

un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Pour que le médicament soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le téclistamab est remboursé chez l'adulte (18 ans ou plus) qui satisfait tous les critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. diagnostic confirmé de MM; 1.2. preuves de progression de la maladie dans les six mois précédents; 1.3. trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps dirigé contre CD38; 1.4. maladie réfractaire au dernier traitement; 1.5. bon indice fonctionnel. 	Dans l'essai MajesTEC-1, le traitement par le téclistamab entraîne un bénéfice clinique chez les adultes ayant un diagnostic confirmé de MM et ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, y compris un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps dirigé contre CD38; ayant connu une progression confirmée de la maladie; et ayant un indice ECOG de 0 ou 1.	Les cliniciens peuvent, à leur discrétion, envisager d'utiliser le téclistamab chez les patients présentant un indice fonctionnel de 2 ou plus.
2. Le traitement par le téclistamab n'est pas amorcé chez les patients présentant une atteinte active du SNC ou des signes d'atteinte méningée, d'amylose primaire ou de leucémie à plasmocytes.	L'essai MajesTEC-1 n'admet pas les patients présentant une atteinte active du SNC ou des signes d'atteinte méningée du MM, d'amylose primaire ou de leucémie à plasmocytes.	—
Arrêt du traitement		
3. Le traitement par le téclistamab cesse si l'une des situations suivantes se présente : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. progression de la maladie; 3.2. apparition d'effets toxiques inacceptables. 	Dans l'essai MajesTEC-1, le traitement par le téclistamab est administré jusqu'à ce qu'il y ait récurrence de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première éventualité.	—
Prescription		
4. Le téclistamab est administré par des professionnels de la santé dans des centres de traitement disposant des ressources médicales et du personnel adéquats pour prendre en charge les réactions graves, y compris le syndrome de libération de cytokines et les effets toxiques neurologiques.	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.	Il faut un accès au tocilizumab pour le traitement du syndrome de libération de cytokines.
Prix		
5. Une réduction du prix.	Le RCED du téclistamab est de 506 518 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TCM. Une réduction de prix d'au moins 89 %	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	est nécessaire pour que le RCED du téclistamab passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TCM. Une incertitude importante persiste étant donné les limites des données comparatives indirectes; il se peut donc que des réductions de prix plus importantes soient nécessaires.	
Faisabilité de l'adoption		
6. La faisabilité de l'adoption du téclistamab est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel du téclistamab devrait être supérieur à 40 millions de dollars la deuxième (57 027 919 \$) et la troisième (92 228 347 \$) année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MM = myélome multiple; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SNC = système nerveux central; TCM = traitement au choix du médecin

Points de discussion

- Étant donné la gravité du MM réfractaire ou récidivant chez l'adulte et l'existence d'un besoin à combler important de traitements efficaces en quatrième intention et ultérieurement, le Comité conclut que, même si les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité proviennent d'un essai clinique de phase I/II à un seul groupe (donc non comparatif), à la lumière de l'ensemble des données probantes, le téclistamab pourrait réduire la morbidité et la mortalité associées à la maladie.
- Le CEEP se penche sur des données complémentaires concernant les patients ayant déjà reçu un traitement ciblant l'antigène de maturation des cellules B. Les résultats de cette analyse concordent avec ceux de la cohorte pivot de l'essai MajesTEC-1; cependant, seuls 40 patients sont inclus, ce qui limite l'interprétation des résultats de la cohorte. Bien que le Comité soit d'accord avec les cliniciens experts pour dire que les patients ayant déjà reçu un traitement ciblant l'antigène de maturation des cellules B (p. ex. thérapie CAR-T) pourraient être admissibles au traitement par le téclistamab, il note que les données probantes sont limitées pour ce qui est de l'utilisation du téclistamab chez les patients ayant reçu ce type de traitement (p. ex. thérapie CAR-T ou conjugué anticorps-médicament, comme le bélantamab).
- Une fois les critères de réponse satisfaits, ou en cas d'événements indésirables (EI), on pourrait passer d'une administration hebdomadaire de téclistamab à une administration toutes les deux semaines ou tous les mois. Dans l'essai MajesTEC-1, les patients peuvent passer d'une administration hebdomadaire à une administration toutes les deux semaines ou tous les mois en cas d'EI, ou si le patient obtient une réponse partielle (RP) ou mieux et a reçu un minimum de 4 cycles de traitement (phase 1) ou obtient une réponse complète (RC) ou mieux pendant un minimum de 6 mois (phase 2). Le CEEP conclut qu'il existe des données probantes limitées confirmant que le passage

à une administration toutes les deux semaines ou mensuelle est aussi efficace que l'administration hebdomadaire.

- Le CEEP se penche sur les CTI présentées par le promoteur, soit quatre utilisant la pondération inverse sur la probabilité de traitement (IPTW, de l'anglais *inverse probability of treatment weighting*) et deux comparaisons indirectes ajustées par l'appariement (MAIC, de l'anglais *matching-adjusted indirect comparison*) sans comparateur commun se penchant sur le téclistamab par rapport au traitement au choix du médecin en contexte réel, au ciltacabtagène autoleucel, au bélantamab mafodotine, et au sélinexor en combinaison avec la dexaméthasone. Bien que le téclistamab soit supérieur au traitement au choix du médecin pour ce qui est de la réponse clinique, de la SG, de la SSP et du temps écoulé avant le traitement suivant, les estimations concernant l'efficacité comparative demeurent incertaines en raison des limites méthodologiques, de l'hétérogénéité parmi les populations et les études, et du risque de confusion résiduelle. D'après des données probantes comparant indirectement le téclistamab d'après les résultats de l'essai MajesTEC-1 au ciltacabtagène autoleucel, le traitement par le téclistamab serait inférieur au ciltacabtagène autoleucel pour ce qui est de la SG, de la SSP et du temps écoulé avant le traitement suivant; cependant, ces résultats doivent être interprétés à la lumière des limites méthodologiques que comportent ces études, ce qui en limite probablement la portée.
- Les résultats de l'essai MajesTEC-1 montrent que le traitement par le téclistamab pourrait entraîner des améliorations d'importance clinique par rapport au début de l'étude sur le plan de la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Les patients et les cliniciens font valoir que l'amélioration de la QVLS est un critère d'évaluation important et constitue le but du traitement chez les patients atteints de MM réfractaire ou récidivant. Lors de l'essai MajesTEC-1, la QVLS est évaluée à titre de critère d'évaluation secondaire; cependant, les analyses sont effectuées à posteriori, de sorte qu'il existe un risque de biais dans la sélection des résultats présentés. De plus, les résultats de ces mesures présentent un risque de biais attribuables aux données manquantes, particulièrement aux derniers moments de suivi. En effet, les analyses portent sur les patients chez qui on pouvait évaluer la QVLS, et la taille de cette population dans le cadre de l'essai MajesTEC-1 diminue graduellement au fil du temps. Outre cette diminution de la taille de l'échantillon, les patients restants sont vraisemblablement les plus en santé parmi la population.
- Il demeure des incertitudes quant à la mise en œuvre du téclistamab et aux systèmes nécessaires pour optimiser l'accès rapide et la capacité d'administration du médicament en contexte réel. Le téclistamab 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, un nombre limité de centres au Canada disposent de l'expertise et des ressources nécessaires à l'administration du téclistamab et à la prise en charge du syndrome de libération de cytokines ou du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), et il est peu probable qu'on trouve des centres convenables dans toutes les provinces et tous les territoires. Certains patients peuvent être dans l'incapacité de se déplacer hors de leur province ou du pays pour recevoir un traitement. Le CEEP prend acte de l'avis des cliniciens experts selon lequel

les patients amorçant un traitement par le téclistamab recevront les deux premières doses à l'hôpital, puis pourront recevoir un traitement en consultation externe au cas par cas.

- Les patients expriment un besoin de traitements s'accompagnant de moins d'effets secondaires que les options actuelles. Les EI notés dans le cadre de l'essai MajstesTEC-1 sont maîtrisables; cependant, il faut un accès à des traitements de soutien pour prendre en charge les EI (p. ex. le tocilizumab pour traiter le syndrome de libération de cytokines de tout grade). Aucune des CTI ne se penche sur des critères d'évaluation de l'innocuité; ainsi, le CEEP ne peut tirer de conclusions définitives sur l'innocuité du téclistamab comparativement à celle des autres traitements actuellement offerts.
- L'indication autorisée par Santé Canada pour le téclistamab vise le traitement du MM réfractaire ou récidivant chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs. En général, les patients ont reçu en intention antérieure un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps dirigé contre le CD38. Les cliniciens experts estiment que les patients résistants ou intolérants à un de ces types de médicaments devraient tout de même être admissibles au téclistamab au point où ces traitements ne sont plus efficaces ou convenables, quelle que soit l'intention de traitement.
- Le CEEP compare le rapport cout/efficacité du téclistamab par rapport au ciltacabtagène autoleucel. On souligne que, comparativement au téclistamab, le ciltacabtagène autoleucel est associé à des couts supérieurs, mais pourrait procurer des bienfaits accrus. Cependant, l'efficacité comparative est très incertaine, étant donné les données probantes disponibles. Comme le ciltacabtagène autoleucel fait actuellement l'objet de négociations par l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP) et qu'il est possible qu'il ne soit pas déplacé par le téclistamab s'il est remboursé, le CEEP estime que le rapport cout/efficacité du téclistamab par rapport au traitement au choix du médecin en contexte réel est la comparaison la plus pertinente.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **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^{rs} 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^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 14 février 2024

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, 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 chez un 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

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 par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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

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