

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Mogamulizumab (Poteligeo)

Indication : Dans le traitement du mycosis fongoïde ou du syndrome de Sézary réfractaire ou en rechute après au moins un traitement à action générale.

Promoteur : Kyowa Kirin Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

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 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. 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'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu 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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Poteligeo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Poteligeo dans le traitement du mycosis fongoïde (MF) ou du syndrome de Sézary (SS) réfractaire ou en rechute, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Poteligeo ne devrait être remboursé que dans le traitement du mycosis fongoïde ou du syndrome de Sézary chez l'adulte ayant déjà suivi au moins un traitement, sans succès, ou ayant connu une rechute. Les patients doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel, selon l'évaluation d'un spécialiste).

Quelles sont les conditions de remboursement?

Poteligeo ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par un médecin spécialiste, et si son coût est réduit.

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

- Selon les données probantes d'un essai clinique, Poteligeo empêche le MF et le SS de continuer à se propager et entraîne une réponse là où le MF et le SS sont déjà présents.
- Poteligeo répond à certains des besoins non comblés exprimés par les patients, parmi lesquels la prévention de la poursuite de la propagation du MF et du SS, l'amélioration des taux de réponse au traitement et le besoin d'options de traitement supplémentaires.
- Poteligeo n'est pas considéré comme rentable par rapport à la prise en charge clinique établie (PCE). Selon les données probantes économiques, une réduction de prix est nécessaire pour que Poteligeo soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée chez la population correspondant à l'indication autorisée. Les estimations du rapport coût/efficacité et de la réduction de prix sont très incertaines en raison de la mauvaise qualité des données probantes.
- Selon les prix courants accessibles au public, Poteligeo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 7 015 623 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Que sont le MF et le SS?

Le MF et le SS sont les formes les plus courantes d'un type rare de cancer du sang, le lymphome T cutané (LTC). Dans le MF, certains globules blancs (lymphocytes) cancéreux ont un effet délétère sur la peau, ce qui entraîne l'apparition d'une éruption cutanée pouvant démanger, être douloureuse, s'infecter et mener à une peau rouge et squameuse. Dans le SS, les globules blancs cancéreux se retrouvent aussi dans le sang et les nœuds lymphatiques. Le MF se propage habituellement lentement et le SS, bien plus rapidement. Au Canada, il y a eu 2 510 cas de MF et 110 cas de SS entre 1992 et 2010.

Besoins non comblés en contexte de MF ou de SS

Même si au Canada, plusieurs options thérapeutiques sont accessibles, la plupart ne sont pas remboursées par les régimes d'assurance médicaments publics, ce qui limite les choix possibles pour les patients. De plus, les options thérapeutiques actuelles ne fonctionnent pas bien et la plupart des patients ont ensuite besoin d'un traitement complémentaire.

Combien coute Poteligeo?

Le traitement par Poteligeo devrait couter environ 35 258 \$ pour le premier cycle de traitement, puis 17 629 \$ pour les cycles suivants.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du mogamulizumab dans le traitement du mycosis fongicoïde (MF) ou du syndrome de Sézary (SS) réfractaire ou en rechute chez l'adulte ayant déjà suivi au moins un traitement à action générale, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) multicentrique de phase III à une permutation mené en mode ouvert (essai MAVORIC), le mogamulizumab s'accompagne d'effets toxiques maîtrisables et procure un bénéfice clinique supplémentaire associé à une prolongation statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,53; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,41 à 0,69) et du taux de réponse globale (TRG) (28,0 % contre 4,8 %; différence des risques de 23,1 IC à 95 % de 21,8 à 33,1; $p < 0,0001$) par rapport au vorinostat chez les patients adultes atteints de MF ou de SS chez qui au moins un traitement à action générale a échoué. Le CEEP reconnaît que les résultats en matière de qualité de vie liée à la santé (QVLS) de l'essai MAVORIC montrent une certaine amélioration, mais n'a pas été en mesure de tirer des conclusions sur l'effet du mogamulizumab sur la QVLS à partir des données probantes existantes en raison des importants taux d'attrition, de la courte durée de suivi et du mode ouvert avec une permutation de l'essai.

Le CEEP reconnaît que les patients se trouvant dans une telle situation sont peu nombreux et ont des besoins non comblés, étant donné la gravité de la maladie qui s'accompagne d'une morbidité importante et le manque de traitements efficaces. Les patients soulèvent le besoin de prolonger la survie, de disposer de plus d'options de traitement, d'améliorer la qualité de vie, de réduire les effets secondaires, de bénéficier de plus longues périodes sans traitement et d'avoir des traitements qui s'administrent plus facilement. À partir de l'ensemble des données probantes existantes, le CEEP conclut que le mogamulizumab répond à certains des besoins énoncés par les patients, notamment le besoin d'options de traitement supplémentaires et celui de prolonger la SSP.

Il n'a pas été possible de déterminer le rapport coût/efficacité du mogamulizumab en raison des limites structurelles du modèle soumis par le promoteur, du caractère fragmentaire des données de survie globale (SG) qui sont également un facteur de confusion, du manque de données comparatives entre le mogamulizumab et la prise en charge clinique établie (PCE, c'est-à-dire méthotrexate, bexarotène, interféron alpha-2a, gemcitabine, CHOP [cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone], doxorubicine liposomale, étoposide, prednisolone, vorinostat, PUVAthérapie, photothérapie extracorporelle, thérapie par faisceau d'électrons de l'ensemble de la peau, chlorambucil, analogues des purines, pralatrexate, romidepsine et alemtuzumab) et d'une estimation du coût de la PCE qui ne correspond pas à la pratique clinique actuelle. Par conséquent, il n'a pas été possible de déterminer le rapport coût/efficacité d'un scénario de référence dans le traitement du MF ou du SS chez des patients qui ont déjà reçu au moins un traitement à action générale. D'après la demande soumise par le promoteur, une réduction de prix d'au moins 51 % serait nécessaire pour que le mogamulizumab atteigne un rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de

50 000 \$ l'AVAQ gagnée. L'ACMTS remarque que dans cette estimation, la véritable réduction de prix qui serait nécessaire pour que le mogamulizumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée est probablement sous-estimée.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le mogamulizumab est remboursé chez les patients adultes qui répondent à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. présence d'un MF ou d'un SS, confirmée par examen histologique;</p> <p>1.2. maladie de stade IB, IIA, IIB, III ou IV;</p> <p>1.3. échec d'au moins un traitement à action générale.</p>	<p>Selon les données probantes de l'essai MAVORIC, le mogamulizumab est associé à une amélioration de la SSP et du TRG dans le traitement du MF ou du SS confirmé par examen histologique chez des adultes atteints d'une maladie de stade IB à IV après l'échec d'au moins un traitement à action générale.</p>	<p>Le brentuximab védotine est accessible dans certaines régions; les patients atteints d'un MF doivent exprimer l'antigène CD30 selon un examen immunohistochimique pour être admissibles à ce traitement. En conséquence, le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il faut administrer le brentuximab védotine avant le mogamulizumab chez les patients atteints d'un MF qui expriment l'antigène CD30 dans les régions où ce traitement est accessible à cette population.</p>
<p>2. Les patients ont un bon indice fonctionnel.</p>	<p>Pour être admissibles à l'essai MAVORIC, les patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 étaient exclus de cet essai. À l'occasion de son examen, l'ACMTS n'a pas repéré de données probantes appuyant un bénéfice du traitement d'un MF ou d'un SS par le mogamulizumab chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 1. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime qu'il faudrait laisser à la discrétion du médecin traitant le choix d'employer le mogamulizumab.</p>	—
<p>3. Le traitement par le mogamulizumab n'est pas utilisé chez les patients ayant des métastases au SNC évolutives ou non traitées.</p>	<p>Les patients chez qui la présence de métastases au SNC est confirmée par un examen clinique étaient exclus de l'essai MAVORIC. Dans son examen, l'ACMTS n'a relevé aucune donnée probante qui montre l'innocuité et l'éventuel bénéfice du traitement chez les patients présentant des métastases cérébrales évolutives ou non traitées.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Renouveau		
<p>4. Le renouvellement du mogamulizumab repose sur les critères suivants, qui sont évalués par le médecin traitant :</p> <p>4.1. progression de la maladie, avec :</p> <p>4.1.1. des examens cutanés et sanguins effectués toutes les 4 semaines;</p> <p>4.1.2. des examens d'imagerie des nœuds lymphatiques et des viscères effectués tous les 3 à 4 mois;</p> <p>4.2. des effets toxiques acceptables.</p>	<p>Dans l'essai MAVORIC, les réponses cutanée et sanguine étaient évaluées toutes les 4 semaines pendant le traitement. Durant la première année de traitement, la réponse dans les nœuds lymphatiques et les viscères était évaluée 4 semaines après le début du traitement à l'étude (fin du 1^{er} cycle) et toutes les 8 semaines par la suite. Après la première année, les réponses dans les nœuds lymphatiques et dans les viscères étaient évaluées toutes les 16 semaines.</p>	—
Prescription		
<p>5. Le mogamulizumab est prescrit uniquement par un clinicien possédant une expertise et de l'expérience dans le traitement du MF ou du SS. Le traitement est supervisé et administré en consultation externe dans une clinique d'oncologie ou un centre de perfusion ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.</p>	—
Prix		
<p>6. Une baisse de prix.</p>	<p>On ne connaît pas le rapport coût/efficacité du mogamulizumab.</p> <p>D'après le modèle pharmacoéconomique soumis par le promoteur, une réduction de prix d'au moins 51 % serait nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 % l'AVAQ gagnée; en réalité, la réduction de prix nécessaire est probablement plus importante.</p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MF = mycosis fongoïde; SNC = système nerveux central; SS = syndrome de Sézary; SSP = survie sans progression; TRG = taux de réponse global

Points de discussion

- Le CEEP se penche sur les limites de l'accès à des traitements remboursés du mycosis fongöide (MF) et du syndrome de Sézary (SS) et sur l'accessibilité des traitements remboursés dans les provinces et territoires du Canada. Comme l'indiquent les cliniciens experts, au Canada, le traitement du MF ou du SS choisi dépend souvent du remboursement et de l'accessibilité du médicament, plutôt que d'être celui qui présente les meilleures chances de réponse et les effets secondaires les plus légers.
- Dans l'essai MAVORIC, le comparateur utilisé est le vorinostat. Bien que ce médicament soit autorisé au Canada, il n'est pas remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics, et n'est par conséquent pas accessible à tous les patients du Canada. Le CEEP estime que le vorinostat est un comparateur clinique pertinent. Bien que le mogamulizumab ait entraîné des améliorations significatives de critères importants par rapport au vorinostat, on ne connaît pas l'amplitude du bénéfice clinique du mogamulizumab par rapport à des comparateurs actuellement remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics.
- Le CEEP se penche sur les comparaisons indirectes ajustées par appariement (CIAA) soumises par le promoteur, en particulier la comparaison entre le mogamulizumab (essai MAVORIC) et les deux groupes de traitement de l'essai ALCANZA (brentuximab védotine et traitement au choix du médecin [méthotrexate et bexarotène]), et constate des disparités importantes entre les populations de ces deux études. Il en conclut que les résultats des CIAA sont incertains et qu'ils ne sont probablement pas généralisables à la population canadienne.
- La SG est un critère d'évaluation exploratoire que le CEEP estime fragmentaire, en plus d'être un facteur de confusion en raison de la présence d'une permutation dans le plan de l'essai. Même si le promoteur a effectué une analyse distincte de la SG pour Santé Canada afin de tenir compte de la permutation, il n'a fourni aucun renseignement sur la méthodologie utilisée à cette occasion ou sur les raisons du choix de la méthode d'ajustement la plus pertinente. Par conséquent, le CEEP estime que par comparaison avec le vorinostat, l'effet du mogamulizumab sur la SG demeure incertain.
- Les résultats de l'essai MAVORIC portent à croire que le mogamulizumab pourrait apporter un plus grand bénéfice aux patients atteints d'une maladie avancée, de SS et d'atteinte cutanée ou sanguine, mais convient que le bénéfice clinique a été constaté dans l'ensemble de la population de l'essai. De plus, le CEEP reconnaît que la différence de l'effet du traitement par le mogamulizumab selon les stades de la maladie est appuyée par des données probantes robustes. À l'exception des patients atteints d'une maladie de stade IA, qui n'étaient pas admissibles à l'essai MAVORIC, le mogamulizumab a été associé à une amélioration de la SSP dans le traitement des maladies de tous les stades inclus (de IB à IV); l'essai ne disposait pas de la puissance statistique nécessaire pour évaluer les différences selon les stades de la maladie.
- Le rapport cout/efficacité du mogamulizumab dépend fortement des ajustements effectués pour tenir compte des permutations lors de l'essai MAVORIC et des hypothèses d'extrapolation de la survie à long terme à partir des données recueillies. Selon les analyses de scénarios effectuées par l'ACMTS avec des changements unitaires plausibles de variables dans le modèle pharmacoéconomique, le RCED est compris entre 128 138 \$ et 332 667 \$ l'AVAQ gagnée. Étant donné la forte d'incertitude des données de l'essai MAVORIC, une réduction de prix supplémentaire sera probablement nécessaire.

Contexte

Le MF et le SS sont les deux types de lymphome T cutané (LTC) les plus courants, puisqu'ils représentent entre la moitié et les deux tiers des cas de LTC. Ces deux maladies sont dues à l'infiltration de lymphocytes T malins, principalement dans la peau. Le MF est généralement associé à une évolution clinique indolente et à une progression intermittente, nulle ou lente, tandis que le SS, qui est une forme leucémique rare de LTC, est caractérisé par une évolution plus agressive et une moins longue survie. Les cliniciens experts remarquent qu'il faut souvent plus de 3 ans avant d'obtenir un diagnostic après de possibles erreurs de diagnostic. Le tableau clinique du MF est très variable et peut aller de taches squameuses érythémateuses non différenciées à des plaques fines ou des éruptions papulonodulaires. Dans environ 30 % des cas, les taches ou les plaques deviennent malignes. Les patients atteints de SS présentent à la fois une rougeur cutanée (érythrodermie), une enflure des nœuds lymphatiques (lymphadénopathie) et un grand nombre de lymphocytes anormaux en circulation (cellules de Sézary) dans la peau, les nœuds lymphatiques et le sang périphérique. Le MF et le SS sont des maladies rares. L'incidence du MF augmente avec l'âge et est d'environ 5,6 cas par million de personnes. Au Canada, 2 510 cas de MF et 110 cas de SS ont été comptabilisés entre 1992 et 2010.

Le mogamulizumab a reçu un avis de conformité de Santé Canada dans le traitement du MF ou du SS réfractaire ou en rechute après au moins un traitement à action générale chez les adultes. Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal kappa IgG1 humanisé défucosylé qui se lie à CCR4, un récepteur situé à la surface de certains lymphocytes T malins qui est exprimé sur les lymphocytes T régulateurs et sur un sous-ensemble de lymphocytes T auxiliaires de type 2. Il est offert en flacon de 20 mg/5 ml pour perfusion intraveineuse, et la posologie cible autorisée par Santé Canada est de 1,0 mg/kg les jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours, puis les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours suivant.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'analyse d'un ECR de phase III mené en mode ouvert chez des adultes atteints d'un MF ou d'un SS de stade IB, IIA, IIB, III ou IV;
- les points de vue des patients, recueillis par des groupes de défense des intérêts des patients, soit Lymphome Canada en collaboration avec l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) et la Cutaneous Lymphoma Foundation (CLF);
- des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary;
- les observations de deux groupes de cliniciens, soit Canadian Cutaneous Lymphoma Providers et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers hématologiques de Santé Ontario (Action cancer Ontario);
- une analyse du modèle et du rapport pharmacoeconomiques ainsi que de la comparaison de traitements indirecte soumise par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Lymphome Canada, en collaboration avec l'ACPD et la CLF, a mené un sondage anonyme en ligne auprès de patients atteints de LTC (principalement de MF et de SS) entre le 8 mars et le 21 septembre 2021. Au total, 449 patients qui avaient reçu un diagnostic de MF ou de SS ont répondu au sondage, parmi lesquels 46 (14 %) du Canada. La majorité des répondants (69 %) ont au moins 60 ans, et plus de la moitié (54 %) sont des femmes.

Le MF peut être difficile à diagnostiquer. En effet, ses symptômes peuvent faire penser à d'autres maladies de la peau plus courantes, comme l'exéma ou le psoriasis, et se manifester pendant de nombreuses années avant que le diagnostic exact ne soit posé. La majorité des patients qui ont répondu au sondage (41 %) ont reçu leur diagnostic il y a entre un et cinq ans, une certaine proportion de patients (26 %) l'ayant reçu il y a plus de 10 ans. Seulement 23 % des patients ont reçu un diagnostic initial exact de MF ou de SS. Les symptômes du MF ou du SS qui ont le plus de répercussions sur la qualité de vie (QV) des patients au moment du diagnostic sont notamment les plaques ou lésions visibles (78 %) et les démangeaisons de la peau ou des lésions (57 %). Les symptômes qui affectent le plus souvent la QV des répondants actuellement sont semblables à ceux énoncés précédemment, le stress du diagnostic, les craintes de progression de la maladie et l'anxiété ayant des répercussions sur leur bien-être actuel.

Au total, 327 patients ont fourni des renseignements sur leurs expériences de traitement du LTC, qu'il s'agisse d'un MF ou d'un SS. Parmi les 211 patients ayant reçu des traitements à action générale, 27 % ont reçu un interféron, 26 %, du méthotrexate, 24 %, du bexarotène par voie orale, 23 %, du mogamulizumab et 10 %, de la romidepsine. Pendant le traitement du LTC, qu'il s'agisse d'un MF ou d'un SS, les effets secondaires les plus fréquents comprennent la fatigue (41 %), la douleur ou la sensation de brûlure cutanée (34 %), l'irritation de la peau ou les éruptions cutanées (33 %) et les démangeaisons modérées à graves (30 %). Au total, 27 % des répondants mentionnent que c'est le nombre de consultations en clinique qui a le plus de répercussions sur leur QV et 21 %, que c'est plutôt la fatigue liée au traitement, en citant d'autres répercussions négatives complémentaires du traitement sur leur capacité à travailler (21 %), à voyager (21 %) et à avoir des relations intimes (19 %).

L'accès au traitement est une préoccupation importante pour les patients, puisque certains traitements peuvent n'être accessibles que dans certains centres tertiaires de traitement du cancer. Selon une sous-analyse menée chez des patients canadiens, 32 % d'entre eux n'avaient pas accès au traitement localement. La plupart des répondants à ce sondage se trouvent aux États-Unis, où davantage d'options thérapeutiques, parmi lesquelles le mogamulizumab, sont autorisées; cependant, 81 % de l'ensemble des répondants mentionnent l'importance de disposer d'un plus grand nombre de traitements. Pour les patients, il est extrêmement important que les nouveaux traitements permettent la prolongation de la survie (pour 82 % des patients), l'amélioration de la QV (76 %), l'allongement des périodes sans traitement (70 %), qu'ils aient des modes d'application plus simples (68 %) et qu'ils entraînent moins d'effets secondaires (64 %).

Parmi l'ensemble des patients qui ont répondu au sondage, 52 (soit 12 %) ont reçu le mogamulizumab, principalement grâce à une assurance privée (42 %), aux régimes d'assurance médicaments publics (29 %), à un programme d'accès humanitaire (17 %) ou à un essai clinique (8 %). Seulement deux patients ont vu leur maladie progresser pendant

le traitement, et 25 % sont parvenus à une rémission. Parmi les 52 répondants, l'ensemble des symptômes étaient soulagés par le mogamulizumab chez 36 % des patients, les améliorations les plus notables concernant les démangeaisons cutanées (62 %), les plaques ou éruptions cutanées rouges (56 %) et les douleurs cutanées (25 %). Quand on leur demande de décrire leur expérience avec le mogamulizumab, 69 % des patients la qualifient de bonne ou excellente.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Comme l'indiquent les cliniciens experts consultés par l'ACMTS à l'occasion de son examen, au Canada, le traitement choisi dépend souvent du remboursement et de l'accessibilité du médicament, plutôt que d'être celui qui présente les meilleures chances de réponse et les effets secondaires les plus légers. Ils remarquent que les options thérapeutiques les plus accessibles entraînent des taux de réponse insuffisants (entre < 30 % et < 50 %) ou une réponse limitée dans le temps (< 4 mois) et reconnaissent que ces réponses concernent principalement la peau; cependant, dans le traitement du SS, les taux de réponses concernent aussi les composants sanguins.

Selon les cliniciens experts, au Canada, les traitements à action générale se limitent généralement aux interférons, à l'isotrétinoïne (utilisation hors indication dans le traitement du MF) ou au méthotrexate par voie orale. Ils estiment que le bexarotène est un rétinoïde supérieur à l'isotrétinoïne, mais ce traitement n'est pas autorisé par Santé Canada. Parmi les autres options, on compte la radiothérapie, la photophérèse extracorporelle, la chimiothérapie (gemcitabine ou doxorubicine liposomale), le vorinostat, la romidepsine et le pralatrexate, mais un grand nombre de ces traitements ne sont pas remboursés au Canada. L'emploi du brentuximab a récemment été autorisé dans le traitement du MF localisé ou de stade avancé exprimant CD30 après une rechute à la suite de l'un de ces traitements à action générale. Les experts estiment que les traitements existants entraînent des bénéfices chez certains patients, mais que la maladie finit par progresser et qu'il est alors nécessaire d'employer un autre traitement. Ils pensent par conséquent qu'il faudrait essayer d'autres traitements à action générale, comme les interférons ou les rétinoïdes avec ou sans photophérèse extracorporelle (selon les traitements accessibles) avant d'utiliser le mogamulizumab, selon sa disponibilité.

Les experts remarquent qu'il faut souvent plus de 3 ans avant d'obtenir un diagnostic exact après de possibles erreurs de diagnostic. Avant l'apparition des symptômes, aucun examen ne permet de repérer les patients chez qui le traitement par le mogamulizumab conviendrait le mieux. Selon les experts, ces patients sont ceux dont le MF est à un stade avancé avec ou sans atteinte sanguine (stade IIIB, IVA ou IVB) ou les patients atteints de SS dont le traitement à action générale de première intention a échoué. En revanche, les cliniciens experts estiment que les patients atteints d'un MF de stade IA ne devraient pas recevoir le mogamulizumab, puisqu'ils n'ont pas été inclus dans l'essai pivot, et que les patients dont la maladie est au stade IB ou IIA/B (comme en témoignent les réponses obtenues lors de l'essai) ont moins de chances de tirer des bénéfices de ce traitement, potentiellement en raison du mode d'action du mogamulizumab. Globalement, les cliniciens experts pensent qu'à part pour les patients atteints d'une maladie au stade IA, qui n'étaient pas admissibles à l'essai MAVORIC, les critères de remboursement ne devraient pas inclure le stade de la maladie, puisque selon le critère d'évaluation principal de cet essai, la SSP est améliorée pour tous les stades inclus (du

stade IB au stade IV) et que l'essai n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour repérer des différences entre les stades.

Selon les experts, les objectifs du traitement du MF ou du SS sont de prolonger la survie, d'améliorer le taux de réponse, d'atténuer les symptômes cutanés et d'améliorer la QV. Ils remarquent que ces critères reflètent ceux qui sont évalués lors des essais cliniques, avec des critères existants de mesure de la réponse du MF ou du SS bien définis pour chaque aspect de la maladie (cutané, nodal et sanguin). Ils incluent également des critères permettant de définir une maladie évolutive et estiment que la survenue d'événements indésirables (EI) intolérables, notamment une éruption cutanée associée à l'utilisation du mogamulizumab qui ne répond pas aux algorithmes de prise en charge, serait un motif d'abandon du traitement.

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont soumis des observations, soit Canadian Cutaneous Lymphoma Providers et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers hématologiques de Santé Ontario (Action cancer Ontario). Les groupes de cliniciens remarquent que l'approche thérapeutique est personnalisée et qu'il n'existe pas de traitements de référence définis du MF ou du SS. En plus de l'insuffisance des taux de réponse et de la durée limitée de la réponse aux traitements actuels, ils mentionnent les problèmes d'accès parmi les principaux besoins à combler pour les patients. Les groupes de cliniciens expriment le manque de traitements remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics du Canada et remarquent que le traitement choisi dépend souvent du remboursement et de l'accessibilité du médicament, plutôt que d'être celui qui présente les meilleures chances de réponse et les effets secondaires les plus légers. Selon eux, il faudrait proposer le mogamulizumab aux patients s'ils respectent les critères d'admissibilité à l'essai clinique, l'un des groupes de cliniciens faisant valoir son utilisation dans le traitement du MF de stade avancé avec ou sans atteinte sanguine (soit un syndrome de Sézary). Ils estiment par ailleurs que le mogamulizumab serait probablement utilisé en deuxième intention après une chimiothérapie ou un traitement par le brentuximab védotine (en cas d'expression de CD30) ou un interféron. Un groupe de cliniciens s'est penché sur l'utilisation concomitante du mogamulizumab et de la photophérèse extracorporelle, en particulier chez les patients atteints de SS. Parmi les principaux objectifs du traitement et les critères significatifs sur le plan clinique, on compte la maîtrise de la maladie, soit la réduction de la fréquence et de la gravité des symptômes, leur diminution ou la stabilisation de la maladie, la prolongation de la survie et l'amélioration de la QV. Enfin, les groupes de cliniciens remarquent que le mogamulizumab serait administré en consultation externe, et qu'il faudrait tenir compte de la progression de la maladie, des EI et des effets toxiques du traitement pour décider s'il convient d'abandonner le traitement.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant le mogamulizumab :

- amorce du traitement;
- prescription;
- généralisabilité à partir des populations des essais aux populations des provinces et des territoires;

- prestation de soins;
- aspects systémiques et économiques;
- besoin potentiel d'un algorithme de financement provisoire.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre qui pourraient être soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Question de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>Le comparateur utilisé lors de l'essai pivot MAVORIC est le vorinostat, qui n'est pas remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics du Canada.</p> <p>En décembre 2020, le CEEP a recommandé le remboursement conditionnel du brentuximab védotine dans le traitement des adultes atteints de MF et exprimant CD30 qui avaient déjà reçu un traitement à action générale. Ce traitement est remboursé dans certaines provinces.</p> <p>Il n'existe pas de traitement de référence du MF ou du SS chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement à action générale. Les traitements remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics varient selon les provinces et territoires.</p>	<p>Le CEEP reconnaît que le vorinostat n'est pas remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics du Canada et qu'il n'existe pas de traitement de référence du MF ou du SS chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement à action générale. Comme les traitements remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics varient selon les provinces et territoires, le CEEP se penche sur l'accessibilité du brentuximab védotine dans le traitement du MF chez les adultes exprimant CD30 qui ont reçu un traitement à action générale, puisqu'il n'est accessible que dans certaines provinces.</p>
<p>Comment le mogamulizumab se compare-t-il au brentuximab védotine dans le traitement du MF exprimant CD30? Ces médicaments devraient-ils être administrés l'un après l'autre, et si oui, dans quel ordre?</p>	<p>Le brentuximab védotine est accessible dans certaines régions, et les patients doivent exprimer l'antigène CD30 selon un examen immunohistochimique pour être admissibles à ce traitement. En conséquence, le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il faut administrer le brentuximab védotine avant le mogamulizumab chez les patients atteints d'un MF qui exprime l'antigène CD30, dans les régions où ce traitement est accessible à cette population. Le CEEP remarque également que l'expression de CD30 est rare dans le SS et que les patients atteints de SS ne peuvent pas recevoir le brentuximab selon les critères de remboursement en vigueur au Canada.</p>
Amorce du traitement	
<p>Les patients recrutés pour l'essai MAVORIC sont atteints d'une maladie de stade IB à IV et ont reçu un traitement à action générale. Les critères de remboursement devraient-ils inclure le stade de la maladie?</p>	<p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime qu'à part pour les patients atteints d'une maladie au stade IA, qui n'étaient pas admissibles à l'essai MAVORIC, les critères de remboursement ne devraient pas inclure le stade de la maladie, puisque selon le critère d'évaluation principal de cet essai, la SSP est améliorée pour tous les stades inclus (du stade IB au stade IV) et que l'essai n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour repérer des différences entre les stades. Cependant, les cliniciens experts remarquent que le bénéfice observé est plus évident chez les patients de l'essai MAVORIC atteints d'une maladie à un stade avancé (stade III ou IV).</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
<p>Les patients recrutés pour l'essai MAVORIC ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Est-il raisonnable d'employer le mogamulizumab pour traiter des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus?</p>	<p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 n'étaient pas admissibles à l'essai MAVORIC. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire que ce n'est peut-être pas représentatif de la pratique clinique au Canada dans le traitement du MF ou du SS, en particulier chez les patients atteints d'une maladie à un stade avancé après plusieurs rechutes.</p> <p>À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime qu'il faudrait laisser à la discrétion du médecin traitant le choix d'employer le mogamulizumab chez ces patients.</p>
<p>Lors de l'essai MAVORIC, les patients présentant des métastases au SNC, une cardiopathie grave (de classe III ou IV selon la NYHA) et une transformation en lymphome à grandes cellules étaient exclus. Ces patients devraient-ils être admissibles au traitement?</p>	<p>Comme l'ont mentionné les cliniciens experts, actuellement, il n'est pas certain qu'il faudrait empêcher les patients atteints de métastases au SNC ou d'une cardiopathie grave de recevoir le mogamulizumab. À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime qu'il peut être risqué de prescrire ce traitement à des patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée en raison de préoccupations relatives à l'innocuité, et que les médecins doivent se fonder sur leur jugement clinique chez cette population de patients.</p> <p>Les cliniciens experts mentionnent que le mogamulizumab ne devrait pas être prescrit aux patients présentant des métastases au SNC, à moins que de nouvelles données en appuient l'utilisation chez ces patients. Par conséquent, le CEEP estime qu'il ne faudrait pas amorcer un traitement par le mogamulizumab chez les patients présentant des métastases évolutives (non traitées ou non maîtrisées) au SNC.</p> <p>Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire qu'une transformation en lymphome à grandes cellules représente un défi en matière de prise en charge clinique du MF, puisque dans un tel cas, il n'existe pas de traitement de référence et que le pronostic est généralement sombre. Le protocole de l'essai MAVORIC a été modifié afin de permettre aux patients ayant présenté une transformation en lymphome à grandes cellules pendant un traitement par le vorinostat de passer au mogamulizumab, pour peu qu'ils répondent à tous les autres critères d'admissibilité. En conséquence, à l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que les patients ayant présenté une transformation en lymphome à grandes cellules devraient être admissibles au traitement par le mogamulizumab s'ils répondent aux autres critères d'admissibilité.</p>
<p>Chez la majorité des patients de l'essai MAVORIC, plus d'un traitement à action générale antérieur a échoué. Les patients devraient-ils avoir subi plus d'un échec à un traitement à action générale pour être admissibles au traitement par le mogamulizumab?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts, qui estiment que comme lors de l'essai MAVORIC, les patients du Canada risquent d'avoir déjà reçu plusieurs traitements à action générale. L'utilisation du mogamulizumab après plusieurs échecs de traitements à action générale ne soulève aucune inquiétude.</p>
<p>Lors de l'essai MAVORIC, les patients qui présentaient une réponse complète pouvaient poursuivre le traitement pendant un maximum de 12 mois ou jusqu'à la progression de la maladie, selon la première occurrence. En cas de rechute, ces patients pourraient-ils recevoir un nouveau traitement et si oui, après combien de temps (c'est-à-dire faut-il que les patients aient passé une période minimale sans traitement pour pouvoir recevoir un nouveau traitement)?</p>	<p>Actuellement, aucune donnée probante n'appuie l'utilisation d'un deuxième traitement par le mogamulizumab en cas de rechute, et seulement 4 patients de l'essai MAVORIC ont obtenu une réponse complète. Toutefois, les cliniciens experts remarquent que les patients atteints d'un lymphome cutané peuvent recevoir de nouveau les traitements antérieurs et obtenir quand même une réponse. En conséquence, le CEEP estime qu'il peut être raisonnable d'envisager un nouveau traitement par le mogamulizumab au cas par cas selon les provinces.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
Prescription	
<p>Le mogamulizumab est prescrit à une dose de 1 mg/kg pendant 60 minutes les jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours, puis les jours 1 et 15 de chaque cycle ultérieur de 28 jours. Le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.</p> <p>Le mogamulizumab est offert en flacons de 20 mg, qui peuvent être source de gaspillage.</p>	Le CEEP reconnaît le risque de gaspillage.
Généralisabilité	
Les patients recevant actuellement un traitement à action générale de deuxième intention devraient-ils pouvoir passer au mogamulizumab?	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que si le traitement actuel est efficace et bien toléré, il n'est pas nécessaire de passer au mogamulizumab. Conformément au protocole de l'essai clinique, les patients pourraient changer de traitement après l'échec d'un traitement à action générale.
Algorithme de financement	
Le médicament pourrait prendre la place des médicaments de comparaison dans le traitement, notamment du brentuximab védotine dans le traitement des adultes atteints de MF et exprimant CD30 qui ont déjà reçu un traitement à action générale.	Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire qu'il faut administrer le brentuximab védotine avant le mogamulizumab chez les patients atteints d'un MF qui expriment l'antigène CD30 dans les régions où ce traitement est accessible à cette population.
Prestation de soins	
Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir (incidence de 32 % pour les réactions de grade 1 ou 2, incidence de 2 % pour les réactions de grade 3). Les éruptions cutanées sont fréquentes et doivent faire l'objet d'une surveillance.	Le CEEP reconnaît la possibilité de réactions liées à la perfusion et la fréquence des éruptions cutanées. Selon la monographie approuvée par Santé Canada, il convient d'abandonner le traitement par le mogamulizumab en cas d'éruption cutanée de grade 4 ou de réactions liées à la perfusion de grade 4 potentiellement mortelles.
La préparation du mogamulizumab doit s'effectuer de façon stérile dans une pharmacie spécialisée en préparations magistrales, et la stabilité du produit final est limitée. Par conséquent, l'administration du mogamulizumab devrait être limitée aux établissements ayant accès à une telle pharmacie sur place.	Les directives liées à la conservation, la stabilité et la mise au rebut du mogamulizumab figurent dans la monographie approuvée par Santé Canada.
Aspects systémique et économique	
Le prix du brentuximab védotine dans le traitement du MF chez des patients exprimant CD30 et ayant reçu un traitement antérieur est confidentiel (APP).	Le CEEP remarque que le brentuximab védotine est accessible dans certaines provinces dans le traitement du MF chez les patients exprimant CD30.

APP = Alliance pancanadienne pharmaceutique; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MF = mycosis fongicoïde; NYHA = New York Heart Association; SNC = système nerveux central; SS = syndrome de Sézary; SSP = survie sans progression

Données probantes cliniques

Description des études

Le présent rapport porte sur un essai (l'essai MAVORIC). Il s'agit d'un ECR multicentrique de phase III à une permutation mené en mode ouvert qui évalue l'efficacité du mogamulizumab par rapport au vorinostat dans le traitement du LTC après l'échec d'au moins un traitement à action générale. Les patients participant à l'essai MAVORIC devaient avoir reçu un diagnostic de MF ou de SS confirmé par examen histologique de stade IB, IIA, IIB, III ou IV et avoir un indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Au total, 372 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes recevant soit le mogamulizumab à 1 mg/kg par perfusion intraveineuse les jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle et les jours 1 et 15 des cycles suivants (n = 186), soit le vorinostat à 400 mg par voie orale une fois par jour le 1^{er} jour de chaque cycle de 28 jours (n = 186). Le critère d'évaluation principal de l'essai MAVORIC est la SSP, les principaux critères d'évaluation secondaires étant le TRG et la QVLS selon les échelles d'évaluation Skindex-29, FACT-G et EQ-5D-3L. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires, on compte la meilleure réponse globale (MRG) et la durée de la réponse (DDR). La survie globale (SG) était un critère exploratoire de l'essai MAVORIC. Cet essai a été mené dans 11 pays, mais aucun établissement de recherche du Canada n'a été inclus. La date limite de collecte des données pour l'analyse finale de l'essai MAVORIC était le 31 décembre 2016. Aucune analyse intermédiaire n'a été effectuée.

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants à l'essai étaient équilibrées, avec un âge médian de 64 ans, 58,1 % d'hommes et 69,9 % de personnes blanches. La plupart des patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (56,5 %) et étaient atteints d'un MF (54,8 %), les autres patients ayant reçu un diagnostic de SS (45,2 %). La population de l'essai MAVORIC avait déjà subi des traitements lourds, avec une médiane de 3 traitements à action générale antérieurs dans chaque groupe de traitement.

Efficacité

Le taux de réponse global est plus élevé dans le groupe du mogamulizumab que dans le groupe du vorinostat; 52 patients traités par le mogamulizumab (soit 28,0 %) ont obtenu un TRG, contre 9 patients traités par le vorinostat (soit 4,8 %). Les résultats obtenus lors des analyses de sous-groupes et des analyses à postériori portent également à croire que le mogamulizumab entraîne de meilleurs taux de réponse chez les patients atteints d'un SS (37,0 % contre 2,3 %), d'une maladie de stade avancé (30,0 % contre 2,9 %) et d'une atteinte sanguine de stade B2 (37,4 % contre 3,2 %). De plus, 83 patients (soit 66,9 %) traités par le mogamulizumab contre 23 patients (soit 18,4 %) traités par le vorinostat ont obtenu un TRG sanguin et 78 patients (soit 41,9 %) contre 29 patients (soit 15,6 %) ont obtenu un TRG cutané.

À la date limite de collecte des données (le 31 décembre 2016), la durée médiane de suivi de l'efficacité était de 17,0 mois. La SSP médiane était de 7,70 mois (IC à 95 % de 5,67 à 10,33) dans le groupe du mogamulizumab, et de 3,10 mois (IC à 95 % de 2,87 à 4,07) dans le groupe du vorinostat ($p < 0,0001$). Le RRI du mogamulizumab par rapport au vorinostat était de 0,53 (IC à 95 % de 0,41 à 0,69), à l'avantage du mogamulizumab. Les résultats des analyses de sensibilité utilisant différentes définitions pour la SSP confirment l'analyse principale. Selon les multiples analyses de sous-groupes et analyses à postériori effectuées, la survie

est améliorée avec le mogamulizumab chez les patients atteints de SS (13,30 mois contre 3,13 mois), d'une maladie de stade avancé (9,40 mois contre 3,07 mois), d'une maladie de stade III ou IV (10,90 mois contre 3,00 mois), d'une atteinte sanguine de stade B1 (8,63 mois contre 2,53 mois) et d'une atteinte sanguine de stade B2 (11,17 mois contre 3,30 mois).

La QVLS a été évaluée selon les échelles Skindex-29, FACT-G et EQ-5D-3L. De façon générale, l'amplitude de l'amélioration entre le début de l'essai et le 5^e cycle de traitement est plus importante avec le mogamulizumab qu'avec le vorinostat. Sur toutes les échelles par domaine du Skindex-29, le mogamulizumab et le vorinostat ont entraîné une réduction des scores entre le début de l'essai et le 5^e cycle de traitement, les scores moyens de l'évaluation des symptômes étant en forte amélioration (-18,0 contre -8,2). Les résultats étaient cohérents entre toutes les mesures de QVLS, tant le mogamulizumab que le vorinostat entraînant une amélioration du score total au questionnaire FACT-G au 5^e cycle de traitement. Quant à l'échelle visuelle analogique EQ-5D, les scores moyens sont passés de 60,9 (écart-type [É.-T.] de 22,1) à 69,0 (É.-T. de 20,30) entre le départ et le 5^e cycle de traitement dans le groupe du mogamulizumab, et de 60,8 (É.-T. de 20,02) à 63,5 (É.-T. de 20,08) dans le groupe du vorinostat.

Les autres critères d'évaluation secondaires montrent également un avantage du mogamulizumab, avec une MRG de 34,9 % dans le groupe du mogamulizumab contre 6,5 % dans le groupe du vorinostat et une DDR médiane de 14,07 mois dans le groupe du mogamulizumab contre 9,13 mois dans le groupe du vorinostat. Après une durée médiane de suivi de 17,0 mois, il n'y avait aucune différence de SG médiane entre le groupe du mogamulizumab (SG médiane non estimable) et le groupe du vorinostat (43,93 mois).

Innocuité

La fréquence globale des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) est semblable entre les groupes du mogamulizumab (97,3 %) et du vorinostat (99,5 %). Des EI ont été signalés pendant le traitement à répartition aléatoire. L'incidence d'EIST particuliers chez les patients qui ont changé de traitement n'a pas été consignée. Les EIST les plus souvent signalés dans le groupe du mogamulizumab sont les réactions liées à la perfusion (33,2 %), les éruptions d'origine médicamenteuse (23,9 %), la diarrhée (23,4 %) et la fatigue (23,4 %). Les EIST les plus souvent signalés dans le groupe du vorinostat sont la diarrhée (61,8 %), les nausées (42,5 %), la fatigue (37,6 %) et la thrombopénie (30,6 %). L'incidence d'événements indésirables graves (EIG) est plus importante dans le groupe du mogamulizumab que dans celui du vorinostat (37,5 % contre 24,7 %). Les EIG les plus fréquents, par appareil ou organe, sont les infections (16,3 %) et les infestations (10,8 %). Pendant la période de répartition aléatoire, les fréquences d'abandon du traitement à cause d'EI sont similaires entre les deux groupes de traitement, soit 19,0 % des patients du groupe du mogamulizumab et 23,1 % des patients du groupe du vorinostat, l'éruption d'origine médicamenteuse étant la cause d'abandon la plus fréquente dans le groupe du mogamulizumab (soit 7,1 % des patients). Au total, 5 patients (soit 2,7 %) et 9 patients (soit 4,8 %) sont décédés en raison d'un EI pendant la période de répartition aléatoire.

Les effets néfastes notables, parmi lesquels des réactions liées à la perfusion et des infections, sont de façon générale plus fréquents dans le groupe du mogamulizumab. Pendant la phase de traitement à répartition aléatoire, 33,2 % des patients du groupe du mogamulizumab contre 0,5 % de ceux du groupe du vorinostat ont présenté des réactions liées à la perfusion, tandis que 64,1 % et 50 % des patients, respectivement, ont présenté une infection ou une infestation. Bien qu'ils n'aient pas été expressément rapportés en tant que

catégorie lors de l'essai MAVORIC, les EIST d'origine immunitaire les plus fréquents dans le groupe du mogamulizumab sont l'éruption d'origine médicamenteuse (23,9 % contre 0,5 %) et la fatigue (23,4 % contre 37,6 %).

Évaluation critique

L'essai MAVORIC est un ECR de phase III mené en mode ouvert. En général, les patients sont semblables en ce qui a trait aux caractéristiques de départ, signe d'une répartition aléatoire réussie. Aucune différence importante n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui a trait aux abandons du traitement dans la phase à répartition aléatoire, l'abandon de la plupart des patients des deux groupes étant motivé par la progression de la maladie. Les évaluateurs et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS s'accordent pour dire que le plan en mode ouvert utilisé était approprié; cependant, ils remarquent l'augmentation possible du risque de biais dans l'évaluation des critères dont les mesures et l'interprétation sont subjectives, comme la réponse au traitement, la QVLS et les EI. L'évaluation centrale indépendante effectuée à l'insu (ECII) a été instaurée pour empêcher tout biais éventuel des chercheurs. L'essai MAVORIC comprenait aussi une phase de permutation à sens unique, dans laquelle les patients dont le traitement par le vorinostat avait échoué pouvaient passer dans le groupe du mogamulizumab, ce qui peut avoir brouillé les résultats de SG. Comme il s'agit d'un critère exploratoire, les résultats de SG sont considérés comme descriptifs. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les critères évalués lors de l'essai sont appropriés sur le plan clinique chez cette population de patients, et ce sont ceux qui sont recommandés par l'International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), le United States Cutaneous Lymphoma Consortium et le groupe de travail sur les lymphomes cutanés de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC). Lors de l'essai MAVORIX, des méthodes acceptables ont été utilisées pour tenir compte de la multiplicité et s'ajuster au taux global d'erreur de type 1 pour les principaux critères d'évaluation secondaires. Toutes les analyses de sous-groupes de l'essai MAVORIC, y compris celles sur le type de maladie, son stade, l'atteinte sanguine, la région, l'âge, le genre, l'origine ethnique et les taux de lactate déshydrogénase étaient prédéfinies; cependant, elles n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

D'après les discussions entre l'ACMTS et les cliniciens experts consultés, les critères d'admissibilité et les motifs d'exclusion à l'essai MAVORIC étaient dans l'ensemble appropriés au recrutement de patients atteints d'une maladie rare. Cela dit, aucun centre canadien n'a pris part à cet essai. Les patients recrutés pour l'essai MAVORIC sont atteints de MF/SS de stade IB, IIA, IIB, III ou IV, ce qui, selon l'équipe d'examen de l'ACMTS et les cliniciens experts consultés, est une plage étendue étant donné les différences de comportement de la maladie et de pronostic à chacun des stades. Les cliniciens experts remarquent aussi qu'une grande proportion des patients participant à l'essai sont atteints de SS en regard de l'incidence globale de cette maladie au Canada. Ils s'attendaient également à un plus grand nombre de patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 dans la pratique clinique canadienne, mais ces patients étaient exclus de l'essai MAVORIC. Bien qu'il soit autorisé par Santé Canada dans le traitement du LTC, le vorinostat n'est pas accessible partout au Canada; par conséquent, l'efficacité comparative du mogamulizumab et du vorinostat dans le traitement du MF/SS pourrait ne pas être généralisable au Canada.

Les résultats de QVLS montrent des améliorations dans les domaines évalués à différents moments de l'analyse; cependant, en raison des caractéristiques des populations à l'étude, ces résultats de QVLS ne sont présentés que comme des données d'observation qui ne portent pas sur l'ensemble de la population en intention de traiter (ITT). Ainsi, ces patients

peuvent entrer dans la catégorie de ceux qui répondent au traitement, ce qui biaise les résultats de l'essai. De plus, de forts taux d'attrition ont été observés pour toutes les mesures de QVLS : en effet, entre 42,2 % et 44,8 % des patients du groupe du mogamulizumab et entre 66,3 % et 67,03 % des patients du groupe du vorinostat n'ont pas effectué les évaluations au 6^e mois de l'essai, ce qui cause de l'incertitude dans les résultats et a donc des répercussions sur leur généralisabilité.

Comparaisons indirectes

Données probantes cliniques

Une comparaison de traitements indirecte (CTI) a été soumise par le promoteur. Cette CTI compare les données individuelles des patients de l'essai MAVORIC à celles des populations issues de rapports cliniques pertinents sur des comparateurs d'intérêt dans le traitement du LTC, y compris les sous-types MF et SS. L'objectif du rapport soumis par le promoteur était d'évaluer la faisabilité de CTI entre le mogamulizumab et des comparateurs d'intérêt pour l'évaluation de la SSP, de la SG, du temps écoulé avant l'échec du traitement, du TRG et du score au questionnaire Skindex-29. L'accent a été mis plus particulièrement sur la comparaison entre le mogamulizumab (essai MAVORIC) et les deux groupes de traitement de l'étude ALCANZA (brentuximab védotine et traitement au choix du chercheur [méthotrexate et bexarotène]), puisque ces traitements devaient être les principaux comparateurs du modèle d'évaluation du rapport cout/efficacité.

Une évaluation initiale de faisabilité a été menée à partir des résultats d'une analyse documentaire systématique des paramètres cliniques, au cours de laquelle on a extrait les données de 39 publications sur 26 études différentes, soit 14 essais avec groupes parallèles et 12 essais à un seul groupe de traitement. L'étude de faisabilité devait permettre de déterminer s'il était possible de réaliser une méta-analyse en réseau, en évaluant les liens entre les essais inclus par l'entremise des comparateurs, des critères d'admissibilité et motifs d'exclusion (c'est-à-dire la population), des caractéristiques démographiques et cliniques et des critères d'évaluation des études.

D'après les comparateurs d'intérêt pris en considération lors de l'étude de faisabilité, aucun réseau de connexions n'a pu être établi pour le mogamulizumab. Une autre méthode, soit une CIAA sans comparateur commun, a donc été utilisée pour comparer les traitements utilisés lors de l'essai ALCANZA avec le mogamulizumab. De multiples CIAA ont été effectuées, notamment entre le groupe du mogamulizumab et le groupe du brentuximab védotine pour l'ensemble de la population en ITT des essais MAVORIC et ALCANZA ainsi que pour seulement les patients atteints de MF de l'essai MAVORIC. Parmi les autres comparaisons, on compte la comparaison du groupe du vorinostat de l'essai MAVORIC avec le groupe du traitement au choix du chercheur (méthotrexate ou bexarotène) pour la population en ITT et seulement les patients atteints de MF. Les critères d'évaluation comprenaient notamment la SSP, la SG et la réponse cutanée.

Efficacité

La CIAA soumise par le promoteur porte sur deux essais : les essais MAVORIC et ALCANZA. En matière de SSP, les résultats de la CIAA entre le mogamulizumab et le brentuximab après pondération indiquent une plus grande probabilité de survenue d'événements de SSP avec le mogamulizumab qu'avec le brentuximab, tant chez la population en ITT (RRI de 2,21 [IC à 95 % de 1,68 à 3,19]) que chez les patients atteints de MF seulement (RRI de 2,52 [IC à 95 % de 1,78 à 3,75]), aucune différence n'étant constatée entre le vorinostat et le traitement

au choix du chercheur. En matière de SG, aucune différence n'a été constatée entre le mogamulizumab et le brentuximab après l'appariement des patients de l'essai ALCANZA avec la population en ITT de l'essai MAVORIC (RRI de 0,90 [IC à 95 % de 0,62 à 1,27]) ou avec uniquement les patients atteints de MF (RRI de 0,79 [IC à 95 % de 0,45 à 1,18]). Il n'a pas été possible d'effectuer de comparaison entre le vorinostat et le traitement au choix du chercheur en raison des permutations lors des essais.

Évaluation critique

Le choix d'effectuer une CIAA entre les essais MAVORIC et ALCANZA se justifie par l'absence de comparateur commun. De plus, aucune raison ni justification de l'utilisation du brentuximab et du traitement au choix du chercheur de l'essai ALCANZA comme comparateurs principaux de la CIAA n'a été fournie. Le comparateur principal de la CIAA, soit le brentuximab védotine, est indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou du MF exprimant CD30 chez des adultes qui ont déjà reçu un traitement à action générale. Cette population diffère de celle de l'essai MAVORIC, puisqu'aucun patient atteint de SS n'a été admis et que l'expression de CD30 n'était pas vérifiée lors de l'essai MAVORIC, ce qui augmente l'incertitude des analyses. La CIAA fournit également une comparaison naïve entre le groupe du vorinostat de l'essai MAVORIC et le groupe du traitement au choix du chercheur (méthotrexate ou bexarotène) de l'essai ALCANZA, tous ces traitements (y compris le vorinostat) étant rarement utilisés dans la pratique clinique au Canada selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Cela limite par conséquent la généralisabilité des résultats obtenus.

De nombreuses différences importantes entre les essais MAVORIC et ALCANZA ont des répercussions sur la comparabilité des populations de ces essais, et en particulier entre leurs critères d'admissibilité (les patients admissibles), les diagnostics précis des patients ainsi que leurs caractéristiques au départ, notamment l'expression de CD30, le stade de la maladie, la présence d'une atteinte sanguine, les traitements antérieurs et les traitements administrés pendant l'essai. L'hétérogénéité de la population a été prise en compte par l'utilisation d'analyses appariées entre d'une part, la population en ITT et la population de patients atteints uniquement de MF de l'essai MAVORIC, et d'autre part, la population de l'essai ALCANZA, ce qui a permis d'obtenir la taille réelle de l'échantillon, réduite de 50,5 % pour la population en ITT, et de 25,7 % pour la population de patients atteints uniquement de MF. Il existait également des différences significatives pour l'âge au départ, l'indice fonctionnel ECOG, le stade de la maladie et la présence ou non d'une atteinte sanguine; cependant, le sens dans lequel ces différences pourraient faire pencher les résultats est incertain. Une liste complète des facteurs pronostiques et des éléments pouvant modifier l'effet du traitement (y compris les caractéristiques initiales listées ci-dessus) a été fournie à des fins de pondération; cependant, la méthode de détermination, de justification et de validation de ces facteurs n'est pas claire, et l'on ne sait pas avec certitude si l'ensemble des principaux facteurs ont été inclus dans la pondération. Par conséquent, le risque de biais lors de la comparaison de l'effet des traitements est substantiel dans les CIAA sans comparateur commun, et doit être pris en compte.

Dans l'ensemble, étant donné les différences entre les essais MAVORIC et ALCANZA en matière de critères d'admissibilité et de motifs d'exclusion, les différences entre les patients ayant reçu un diagnostic et les populations incluses dans les analyses, les caractéristiques

initiales des patients, les différences de plan des essais et la réduction importante de la taille réelle de l'échantillon, les résultats de la CIAA sont incertains et pourraient ne pas être généralisables.

Autres données probantes pertinentes

Aucune étude de prolongation à long terme ni autre étude pertinente n'est incluse dans la demande du promoteur à l'ACMTS.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes atteints de MF ou de SS ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale
Traitement	Mogamulizumab (1 ^{er} cycle : 1 mg/kg les jours 1, 8, 15 et 22; cycles suivants : 1 mg/kg les jours 1 et 15)
Prix indiqué	Mogamulizumab à 20 mg en perfusion intraveineuse : 2 203,60 \$
Cout du traitement	1 ^{er} cycle : 35 258 \$; cycles suivants : 17 629 \$
Compareurs	PCE, c'est-à-dire méthotrexate, bexarotène, interféron alpha-2a, gemcitabine, CHOP, doxorubicine liposomale, étoposide, prednisolone, vorinostat, PUVAthérapie, photothérapie extracorporelle, thérapie par faisceau d'électrons de l'ensemble de la peau, chlorambucil, analogues des purines, pralatrexate, romidepsine et alemtuzumab
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ; AV
Horizon temporel	Vie entière (30 ans)
Principale source de données	Essai MAVORIC
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'effet comparatif du mogamulizumab sur la SG est hautement incertain en raison de l'absence de données probantes comparatives directes entre le mogamulizumab et la PCE, et du haut degré d'incertitude de la CIAA soumise par le promoteur. Le promoteur a supposé que l'efficacité de la PCE serait équivalente à celle observée pour le vorinostat dans l'essai MAVORIC, ce qui pourrait ne pas être approprié et qui ajoute de l'incertitude aux estimations de survie différentielle. • les données de SG issues de l'essai MAVORIC sont brouillées par la permutation entre les groupes de traitement. Le promoteur a utilisé différentes méthodes statistiques pour tenter de corriger ce problème, et les prévisions de SG varient considérablement en fonction de la méthode choisie. • Le choix d'un modèle à survie partitionnée pour évaluer le rapport cout/efficacité du mogamulizumab est inapproprié étant donné le haut degré d'incertitude associé aux données de SG issues de l'essai MAVORIC. Le modèle du promoteur prévoit que la majorité des gains obtenus avec le mogamulizumab en matière d'AV et d'AVAQ sont obtenus après la progression de la maladie chez les patients qui reçoivent un traitement ultérieur, ce qui manque de validité apparente. • L'extrapolation à long terme des effets cliniques du mogamulizumab est hautement incertaine. Les

Aspect	Description
	<p>cliniciens experts indiquent que la SG associée au traitement par le mogamulizumab, d'après le modèle du promoteur, semble surestimée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les traitements compris dans la PCE ne correspondent pas à la pratique clinique au Canada. Le promoteur a supposé que la composition du panier de traitements de la PCE et la fréquence d'administration de chacun de ces traitements serait la même que le patient soit atteint de MF ou de SS, ce qui manque de validité apparente selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Les coûts différentiels sont par conséquent inconnus. • Le modèle du promoteur repose sur de mauvaises pratiques de modélisation pharmacoéconomique, ce qui empêche l'ACMTS de valider pleinement le modèle et ses résultats.
<p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En raison des limites relevées (limites structurelles du modèle, données de SG fragmentaires et facteur de confusion, manque de données probantes comparatives entre le mogamulizumab et la PCE, estimation du coût de la PCE qui ne correspond pas à la pratique clinique actuelle), le rapport coût/efficacité du mogamulizumab n'a pas pu être estimé à partir des données probantes soumises par le promoteur. Le rapport coût/efficacité du mogamulizumab est donc inconnu. Par conséquent, il n'a pas été possible d'effectuer une analyse de la réduction de prix nécessaire. • L'ACMTS a effectué une analyse exploratoire du scénario de référence du promoteur afin d'évaluer l'effet d'hypothèses différentes en matière de SG. Les résultats de cette analyse portent à croire que le RCED dépend fortement de l'incertitude des données de SG et de la méthode utilisée pour tenir compte de l'effet de la permutation effectuée lors de l'essai MAVORIC. • Selon le scénario de référence du promoteur (qui comporte les limites énoncées ci-dessus), une réduction de prix de 51 % serait nécessaire pour que le mogamulizumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Cette estimation se fonde sur des hypothèses de SG différentielle qui ne reflètent probablement pas le véritable effet différentiel du mogamulizumab. Par conséquent, on ne connaît pas la véritable réduction de prix qui serait nécessaire pour que le mogamulizumab soit considéré comme rentable, mais celle-ci est probablement supérieure à 51 %.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; CIAA = comparaisons indirectes ajustées par appariement; PCE = prise en charge clinique établie; PUVAthérapie = photothérapie par UVA; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : le nombre de patients admissibles au traitement par le mogamulizumab est incertain, le panier de traitement de la PCE ne correspond pas à la pratique clinique, les parts de marché captées par le mogamulizumab sont incertaines et le coût du traitement par le mogamulizumab est sous-estimé. Dans ses réanalyses, l'ACMTS a inclus l'utilisation d'une plus grande proportion de patients ayant déjà reçu un traitement à action générale et a supposé que les patients recevaient des traitements ultérieurs à l'abandon du traitement par le mogamulizumab.

D'après les réanalyses, l'impact budgétaire attendu du remboursement du mogamulizumab dans l'indication autorisée par Santé Canada serait de 5 534 655 \$ la première année, de 637 681 \$ la deuxième année et de 843 287 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire total sur trois ans de 7 015 623 \$. L'impact budgétaire sur trois ans du remboursement du mogamulizumab serait de 3 280 852 \$ chez les patients atteints de MF, et de 3 734 771 \$ chez les patients atteints de SS. L'estimation de l'impact budgétaire dépend de la prévalence du MF et du SS, de la proportion de patients qui ont déjà reçu des traitements, de l'adoption du mogamulizumab et de la durée du traitement.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 9 février 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.