

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Tébentafusp (Kimmtrak)

Indication : Dans le traitement du mélanome de l'uvée non résecable ou métastatique positif à l'antigène leucocytaire humain de sérotype HLA-A*02:01, chez l'adulte.

Promoteur : Medison Pharma 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. 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.

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 Kimmtrak?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Kimmtrak dans le traitement du mélanome de l'uvée non résecable ou métastatique (MUm) chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Kimmtrak ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de mélanome de l'uvée dont la tumeur ne peut être retirée par chirurgie ou s'est propagée, et présente un génotype HLA-A*02:01 positif. Les patients doivent être en assez bonne santé (bon indice fonctionnel selon l'évaluation d'un spécialiste). En présence d'une atteinte au système nerveux central, celle-ci doit être maîtrisée.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Kimmtrak ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un spécialiste possédant une expertise de la prise en charge du mélanome de l'uvée et du syndrome de libération des cytokines, et si son coût est réduit.

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

- Selon les données probantes d'un essai clinique, par rapport à la dacarbazine, au pembrolizumab ou à l'ipilimumab, l'utilisation de Kimmtrak en première intention dans le traitement d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif améliore la survie des patients, ce qui répond à l'un de leurs besoins non comblés.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Kimmtrak 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, Kimmtrak devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 54 millions de dollars sur les trois prochaines années; l'impact budgétaire estimé présente cependant des incertitudes.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le mélanome de l'uvée non résecable ou métastatique?

Le mélanome de l'uvée est une forme rare de cancer des cellules pigmentaires de l'uvée, dans l'œil. Il est qualifié de non résecable parce qu'il n'est pas possible de le retirer de façon chirurgicale, et de métastatique parce qu'il s'est propagé dans d'autres parties de l'organisme. Une maladie métastatique est associée à un mauvais pronostic de survie, environ un patient sur deux succombant à la maladie moins d'un an après le diagnostic malgré les traitements de première intention. On estime qu'au Canada, il y a eu 3,75 nouveaux cas par million de personnes chaque année entre 1992 et 2010, avec une augmentation de 0,074 nouveau cas par million de personnes chaque année.

Besoins non comblés en contexte de mélanome de l'uvée non résecable ou métastatique

Le mélanome métastatique de l'uvée est une maladie agressive associée à un mauvais pronostic de survie, et il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui améliore les résultats des patients de façon prévisible.

Combien coûte Kimmtrak?

Le traitement par Kimmtrak devrait coûter environ 74 260 \$ par cycle de 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du tébentafusp dans le traitement de première intention du mélanome de l'uvée non résecable ou métastatique (MUm) positif à l'antigène leucocytaire humain de sérotype HLA-A*02:01 chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Selon un essai contrôlé randomisé (ECR) multicentrique de phase III mené en mode ouvert (essai 202, N = 378), le tébentafusp procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients adultes atteints d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif qui n'ont jamais reçu de traitement à action générale de cette maladie dans sa forme avancée ou métastatique. D'après la première analyse intermédiaire de la survie globale (SG) de l'essai 202, le tébentafusp entraîne une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport au traitement au choix de l'investigateur, soit la dacarbazine, le pembrolizumab ou l'ipilimumab (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,51; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,37 à 0,71; $p < 0,0001$). La qualité de vie liée à la santé (QVLS) a fait l'objet d'une évaluation, mais sans comparaison formelle entre les groupes de traitement de l'essai; cela dit, les données probantes existantes portent à croire qu'il n'y a pas de différences importantes de QVLS (selon l'évaluation au questionnaire EORTC QLQ-30) entre le groupe du tébentafusp et le groupe du traitement au choix de l'investigateur de l'essai 202. Le tébentafusp est associé à un risque élevé de syndrome de libération des cytokines (SLC) et de survenue d'événements indésirables (EI) de nature dermatologique. Même s'ils ne sont pas anodins, ces EI sont passagers et peuvent être pris en charge en milieu hospitalier par une surveillance lors de l'administration des premières doses, un traitement symptomatique et un ajustement de la dose. Le tébentafusp répond à un besoin non comblé en matière de traitement de cette maladie rare, étant donné le mauvais pronostic, la forte morbidité et le manque de traitement de référence ou de solutions de rechange auxquels elle est associée.

Les patients soulèvent le besoin de traitements permettant de préserver la vision, d'avoir une bonne qualité de vie et d'améliorer la survie. À partir de l'ensemble des données probantes existantes, le CEEP conclut que le tébentafusp répond au besoin de prolongation de la survie soulevé par les patients.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le tébentafusp et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du tébentafusp est de 728 513 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement au choix de l'investigateur. Ainsi, le tébentafusp n'est pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les adultes atteints d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif qui n'ont jamais reçu de traitement. Pour qu'il soit rentable à ce seuil, il faudrait réduire son prix.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le tébentafusp est remboursé dans le traitement de première intention du MUm au génotype HLA-A*02:01 positif chez l'adulte.	Selon les données probantes issues de l'essai 202, le tébentafusp entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SG par rapport au traitement au choix de l'investigateur (ipilimumab, pembrolizumab ou dacarbazine) dans le traitement de première intention du MUm au génotype HLA-A*02:01 positif chez l'adulte.	Il serait raisonnable pour les provinces et les territoires d'envisager le remboursement à durée limitée du tébentafusp en deuxième intention et en intentions ultérieures.
2. Le patient : 2.1. présente un bon indice fonctionnel; 2.2. a une atteinte du SNC stable sur le plan clinique ou ne présente aucune métastase au cerveau.	L'essai 202 porte sur des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, avec l'utilisation de la radiochirurgie stéréotaxique, qui est un traitement local des lésions métastatiques peu nombreuses (≤ 10) dont l'efficacité est reconnue, il n'y a pas de raison de suspendre le traitement par le tébentafusp chez les patients présentant des métastases au SNC si ces dernières sont contrôlées par radiothérapie ou par chirurgie.	Le CEEP reconnaît que les cliniciens pourraient, à leur discrétion, envisager d'utiliser le médicament chez les patients présentant un indice fonctionnel de 2 ou plus.
Arrêt du traitement		
3. Le traitement par le tébentafusp est abandonné chez les patients qui n'en retirent plus de bénéfice clinique ou qui présentent des effets toxiques intolérables : 3.1. la réponse au traitement est évaluée toutes les 3 à 4 mois ou suivant des intervalles déterminés par le médecin.	Lors de l'essai 202, les patients recevant le tébentafusp ou une immunothérapie pouvaient continuer le traitement après une première progression radiologique en présence d'un bénéfice clinique appuyé par des données probantes ou en l'absence d'effets toxiques intolérables. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, il n'y a généralement pas vraiment de corrélation entre la réponse tumorale et la survie des patients atteints d'un mélanome de l'uvée qui reçoivent des traitements à action générale; dans la pratique clinique, les patients poursuivraient le traitement par le tébentafusp après une première progression radiologique, sauf progression importante manifeste. Lors d'une analyse exploratoire de l'essai 202 menée à postériori, parmi les patients présentant une progression de la maladie au moment de leur meilleure réponse globale, ceux qui recevaient le tébentafusp avaient une plus longue SG que ceux qui recevaient le traitement au choix de l'investigateur.	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime qu'il faudrait laisser la décision de cesser le traitement à la discrétion du médecin traitant.
Prescription		
4. Le tébentafusp est prescrit uniquement par un clinicien possédant une expertise dans le	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.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
traitement du mélanome de l'uvéa et du SLC.	Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, les 3 ou 4 premières perfusions de tébentafusp sont associées à un risque de SLC; les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance dans un établissement spécialisé et leur maladie doit être prise en charge par un médecin spécialiste habitué à utiliser le tébentafusp. Les perfusions suivantes peuvent être effectuées dans une clinique, en milieu extrahospitalier. Cependant, la surveillance générale du mélanome de l'uvéa doit être supervisée par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de cette maladie.	
Prix		
5. Une réduction du prix.	Comparativement au traitement au choix de l'investigateur, le RCED du tébentafusp est de 728 513 \$ l'AVAQ gagnée. Une réduction de prix de 91 % est nécessaire pour que la tébentafusp ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au traitement au choix de l'investigateur. Toutefois, compte tenu de la forte incertitude entourant le rapport cout/efficacité, une réduction de prix supplémentaire pourrait être requise.	—
Faisabilité de l'adoption		
6. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption.	Au prix indiqué, il faut s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; MUm = mélanome de l'uvéa métastatique ou non résécable; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SLC = syndrome de libération des cytokines; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Le CEEP se penche sur les options thérapeutiques actuelles des patients. Selon le clinicien expert, même si l'immunothérapie représente une option de première intention raisonnable, la réponse à ce traitement est jugée mauvaise, on lui préfère donc les essais cliniques en première intention et en intentions ultérieures. À l'instar du clinicien expert, le CEEP estime que les patients ont besoin d'options de traitement efficaces en première intention et en intentions ultérieures, étant donné le mauvais pronostic et la forte morbidité de cette maladie rare ainsi que le manque de traitements de référence ou d'autres options thérapeutiques efficaces.
- Le CEEP se penche sur la cohorte de la phase de prolongation de l'essai 102 à un seul groupe (essai multicentrique de phase I/II mené en mode ouvert chez des patients ayant reçu un ou deux cycles de traitement d'une maladie métastatique ou avancée) pour justifier sa recommandation dans un traitement de deuxième intention ou d'intentions ultérieures. Bien que les patients ayant reçu le tébentafusp dans un tel cadre semblent en retirer un

bénéfice clinique, l'absence de comparaison de l'étude représente une limite importante et l'ampleur du bénéfice clinique apporté par le tébentafusp par rapport aux autres options thérapeutiques accessibles en deuxième intention ou en intentions ultérieures est très incertaine. D'après les données probantes empiriques et de l'essai clinique, et à l'instar du clinicien expert, le CEEP estime que le tébentafusp devrait non seulement être proposé en première intention, mais aussi en traitement d'intentions ultérieures. Par conséquent, il serait raisonnable pour les provinces et les territoires d'envisager le remboursement à durée limitée du tébentafusp en deuxième intention et en intentions ultérieures en raison de la rareté de la maladie et du peu d'options thérapeutiques efficaces existantes.

- Le CEEP se penche sur la comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur : une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) sans comparateur commun entre le tébentafusp et l'ipilimumab en combinaison avec le nivolumab. Malgré l'amélioration statistiquement significative de la SG et de la survie sans progression (SSP) obtenue avec le tébentafusp, les résultats des CTI découlent de données probantes hautement incertaines en raison des limites qui affectent leur validité interne et externe, malgré les différents ajustements effectués. Le promoteur a soumis une analyse supplémentaire sur le système HLA ainsi qu'une analyse des coefficients de propension (pondération inverse sur les probabilités d'être traité) qui ne lui ont pas permis de pallier les limites de la CIAA. Cependant, étant donné la rareté du MUm et l'importance du besoin des patients, il faudrait être moins strict quant à l'incertitude des données probantes.
- Les patients soulèvent le besoin de traitements qui préservent la vision. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un critère d'évaluation de l'essai 202, le clinicien expert estime que le traitement par le tébentafusp n'a pas entraîné de préservation de la vision, puisque la détérioration de l'acuité visuelle pourrait être due à la tumeur locale ou à la radiothérapie. Les patients soulèvent aussi le besoin de traitements qui offrent une bonne qualité de vie. Les valeurs de QVLS des différents groupes de traitement de l'étude n'ont pas été comparées en bonne et due forme. Bien qu'aucune amélioration d'importance clinique de la qualité de vie n'ait été observée, les données probantes existantes portent à croire qu'il n'y a pas de différences importantes de QVLS entre le groupe du tébentafusp et celui du traitement au choix de l'investigateur de l'essai 202.
- Le CEEP se penche sur la prestation de soins et les aspects systémiques et économiques relevés par les régimes d'assurance médicaments et reconnaît l'ampleur des ressources de santé nécessaires pour la préparation, l'administration et la surveillance du traitement, ainsi que l'importance du gaspillage du médicament. Les patients font également état de remarques similaires : en effet, ceux qui ont déjà reçu le tébentafusp rapportent qu'ils ont dû parcourir de longues distances pour avoir accès au traitement, ce qui a entraîné des difficultés financières et perturbé leur vie. L'ACMTS a tenu compte du gaspillage du médicament dans sa réanalyse du rapport cout/efficacité différentiel du tébentafusp par rapport à la chimiothérapie.
- L'estimation de la réduction de prix nécessaire pour que le remboursement du traitement soit rentable est hautement incertaine. L'efficacité à long terme du tébentafusp est incertaine et dépend fortement de l'estimation de son efficacité comparative par rapport au traitement au choix de l'investigateur. De plus, il n'existe aucune donnée probante comparant le tébentafusp et la combinaison du nivolumab et de l'ipilimumab, qui est l'approche thérapeutique la plus courante selon les cliniciens experts chez les patients atteints d'un MUm. Enfin, les données probantes soumises par le promoteur ne concernent pas l'ensemble de la population chez laquelle le traitement est autorisé par Santé Canada (ensemble des adultes au génotype HLA-A*02:01 positif, tous traitements antérieurs confondus), on ne connaît donc pas le rapport cout/efficacité chez cette population.

- L'estimation de l'impact budgétaire du remboursement du tébentafusp est incertaine. Conformément à l'indication autorisée par Santé Canada, l'estimation de l'impact budgétaire du scénario de référence de l'ACMTS porte à la fois sur les patients ayant déjà reçu un traitement et sur ceux n'en ayant jamais reçu. En cas de choix d'un remboursement à durée limitée chez les patients ayant déjà reçu un traitement, l'impact budgétaire devrait être moindre. Les provinces ou territoires optant pour une telle approche devront analyser l'effet de cette décision sur l'impact budgétaire global.

Contexte

Le mélanome de l'uvéa est un sous-type rare de mélanome qui se déclare dans le tractus uvéal (choroïde, corps ciliaire et iris) de l'œil. On estime qu'au Canada, il y a eu 3,75 nouveaux cas de mélanome de l'uvéa par million de personnes chaque année entre 1992 et 2010, avec une augmentation de 0,074 nouveau cas par million de personnes chaque année. Au moment du diagnostic, la plupart des patients sont atteints d'une maladie localisée, et environ 50 % d'entre eux présentent des symptômes (perte ou perturbations de la vision). La maladie devient métastatique approximativement chez un patient sur deux, les métastases se situant le plus souvent dans le foie (soit 93 %). Le pronostic de survie au mélanome de l'uvéa métastatique est défavorable, l'estimation du taux de survie à 1 an étant comprise entre 43 % et 52 % avec les traitements de première intention et d'environ 37 % en deuxième intention et en intentions ultérieures.

Les traitements à action générale sont généralement prescrits aux patients atteints d'un MUm qui présentent un grand nombre de lésions métastatiques ou dont la maladie s'est propagée hors du foie. En première intention, les traitements à action générale les plus prescrits sont des immunothérapies (hors indication) administrées soit en monothérapie (nivolumab ou pembrolizumab seul) ou en combinaison (ipilimumab et nivolumab). Au Canada, l'ipilimumab en monothérapie est généralement offert en intention ultérieure. Les chimiothérapies à action générale jouent un rôle limité dans le traitement du MUm au Canada, en raison de leurs effets toxiques et du faible taux de réponse à ces traitements. Comme les bénéfices apportés par tous les traitements à action générale en matière de survie et de réponse tumorale sont faibles, le traitement de référence du MUm est l'inscription à un essai clinique, si possible. Le remboursement des traitements à action générale du MUm est habituellement décidé au cas par cas par les provinces et les territoires.

Le tébentafusp est autorisé par Santé Canada dans le traitement du MUm positif à l'antigène leucocytaire humain de sérotype HLA-A*02:01, chez l'adulte. Le tébentafusp est une molécule bispécifique formée d'un domaine de liaison TCR (récepteur des lymphocytes T) ciblant le complexe peptide (gp100)-HLA-A*02:01 et engageant le complexe protéique CD3 associé aux TCR qui se présente sous forme de solution (100 µg/0,5 ml) pour perfusion intraveineuse. La posologie recommandée dans la monographie du tébentafusp est de 20 µg le 1^{er} jour, 30 µg le 8^e jour, 68 µg le 15^e jour et 68 µg une fois par semaine par la suite par voie intraveineuse jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la progression de la maladie.

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 (essai 202) et d'une étude de cohorte de phase I/II (essai 102);
- les points de vue des patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, Melanoma Canada (MC) et la fondation Sauve ta peau (FSTP);
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du MUm;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens, soit le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la peau de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- l'analyse du modèle et du rapport pharmacoeconomiques, de la comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) et des coefficients de propension (pondération inverse sur les probabilités d'être traité) soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, MC et la FSTP, ont soumis des observations dans le cadre du présent examen. MC a recueilli les observations des patients atteints d'un mélanome de l'uvée et de leurs aidants (N = 19) au moyen d'un sondage en ligne. La FSTP a recueilli les réponses des patients atteints d'un mélanome oculaire (N = 38) au moyen d'entrevues, de tables rondes et de sondages en ligne. La plupart des répondants de la FSTP (n = 33) habitent au Canada. La majorité des répondants des deux groupes de défense des intérêts des patients ont reçu un diagnostic de maladie primitive ou à un stade précoce.

Les répondants de MC mentionnent que le diagnostic de mélanome de l'uvée a des répercussions sur leur quotidien et leur qualité de vie, les problèmes évoqués le plus souvent étant la perte ou la diminution de l'acuité visuelle, la peur ou l'anxiété, la dépression et la fatigue. Par ailleurs, les répondants de la FSTP mentionnent des troubles de l'équilibre, ce qui entraîne une détérioration physique et psychologique importante.

En tout, 5 patients de MC et 10 de la FSTP indiquent avoir reçu le tébentafusp lors d'essais cliniques ou grâce au programme d'accès humanitaire de Santé Canada. D'après les observations soumises par MC et la FSTP, 3 patients (2 de MC et 1 de la FSTP) ayant reçu le tébentafusp indiquent que ce médicament a ralenti efficacement la progression de la maladie, et 2 autres patients ne se sont pas prononcés au sujet de l'efficacité parce qu'il était encore trop tôt pour ce faire. Les effets secondaires fréquemment signalés par les patients des deux groupes sont les suivants : éruption cutanée, fièvre, fatigue, atteinte cognitive, troubles gastro-intestinaux, nausées, douleurs musculaires et articulaires et maux de tête. D'après leur expérience, la plupart des patients estiment que les effets secondaires sont tolérables et de courte durée, qu'ils peuvent être pris en charge et que les bénéfices des

traitements surpassent leurs effets secondaires négatifs. Seul 1 patient de la FSTP estime que les effets secondaires ne pouvaient pas être pris en charge. De plus, les patients des deux groupes rapportent qu'ils devaient se déplacer sur de longues distances pour avoir accès au médicament et qu'ils avaient des difficultés financières.

Les patients des deux groupes souhaitent un traitement efficace permettant de préserver la vision, d'avoir une bonne qualité de vie et d'améliorer la survie. Par ailleurs, les patients interrogés par MC indiquent qu'ils souhaitent des améliorations du diagnostic précoce et de la détection des métastases. Les patients répondants font valoir leur préférence pour que l'analyse du système HLA soit effectuée le plus tôt possible après le diagnostic de mélanome de l'uvée.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Selon le clinicien expert, le MUm est une maladie agressive associée à un mauvais pronostic de survie, et il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui améliore les résultats des patients de façon prévisible. L'utilisation du tébentafusp en première intention ou en intentions ultérieures devrait entraîner un changement du paradigme de traitement actuel, d'après les résultats de l'essai clinique et les données probantes empiriques.

Étant donné le mode d'action unique du tébentafusp, seuls les patients atteints d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif devraient tirer un bénéfice clinique de ce traitement. Le clinicien expert n'est pas en mesure de préciser les patients au génotype HLA-A*02:01 positif qui sont les plus susceptibles d'obtenir un bénéfice clinique du traitement par le tébentafusp, puisqu'il n'existe à l'heure actuelle aucun facteur clinique ou biologique permettant de prévoir adéquatement une réponse à ce traitement. Selon lui, les patients ayant un mauvais indice fonctionnel (soit un indice fonctionnel ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 3 ou plus) ne sont généralement pas admissibles au traitement en pratique clinique, puisqu'ils ont moins de chances d'en tirer un bénéfice.

Il suggère fortement que les patients soient autorisés à poursuivre le traitement par le tébentafusp tant qu'ils en retirent un bénéfice clinique étant donné les données probantes issues des analyses à postériori de l'essai 202, montrant que les patients dont la maladie présente une progression radiologique pendant le traitement par le tébentafusp peuvent continuer à tirer un bénéfice du traitement après la progression de la maladie. Étant donné la complexité des considérations cliniques en jeu, l'ampleur de la réponse au traitement et la décision de l'abandonner devraient être laissées à la discrétion de l'oncologue traitant en fonction de l'évaluation de l'anamnèse et des examens physiques (toutes les 3 ou 4 semaines), des analyses de laboratoire (hebdomadaires) et des examens d'imagerie (toutes les 12 à 16 semaines). Dans la pratique clinique, l'abandon du traitement est généralement envisagé en présence d'effets toxiques intolérables, de preuves non équivoques d'une progression importante telles qu'un déclin de l'indice fonctionnel, une augmentation de la douleur, une hausse des taux de lactate déshydrogénase (LDH) et une progression radiologique marquée.

Le clinicien expert recommande que le tébentafusp soit prescrit initialement par des médecins spécialistes habitués à utiliser ce médicament qui savent prendre en charge un syndrome de libération des cytokines (SLC), sachant que le risque de SLC est plus élevé lors des 3 ou 4 premières doses et qu'il diminue de façon importante par la suite. Il estime qu'une

fois le schéma d'administration établi et le risque de SLC éliminé, les perfusions suivantes peuvent être effectuées en clinique extrahospitalière.

Groupe de cliniciens

L'ACMTS a reçu des observations d'un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la peau de Santé Ontario (Action Cancer Ontario), s'appuyant sur les réponses de six cliniciens. Le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers de la peau de SO-ACO fournissent des conseils opportuns et fondés sur des données probantes pour le système de santé et la pratique clinique sur des enjeux relatifs aux médicaments en appui au mandat d'ACO, notamment aux programmes provinciaux de remboursement des médicaments et au Programme de traitements systémiques. Aucune des observations transmises ne défendait un point de vue contraire à celui exprimé par le clinicien expert consulté par l'ACMTS.

Selon le groupe de cliniciens, le mélanome de l'uvée a un fardeau mutationnel tumoral faible et un mauvais taux de survie à 1 an de 50 % en cas de maladie métastatique, à la différence du mélanome cutané. Aucun des traitements à action générale actuels du mélanome de l'uvée n'entraîne de bénéfice documenté en matière de SG, ce qui représente un besoin à combler majeur pour les patients qui sont atteints d'un MUm. Le groupe de cliniciens remarque que le tébentafusp a entraîné une amélioration de la SG lors des essais cliniques, et fait valoir que l'objectif du traitement est justement d'améliorer la SG et la qualité de vie. Selon les cliniciens, le tébentafusp serait le traitement de première intention de prédilection du MUm au génotype HLA-A*02:01 positif, mais ils ne se prononcent pas sur l'utilisation de ce traitement en intentions ultérieures. Tous les patients atteints d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif qui ne correspondent pas aux motifs d'exclusion de l'essai 202 pourraient recevoir le tébentafusp. Les critères cliniques utilisés pour savoir si un patient répond au traitement sont les suivants : indice fonctionnel, taille de la tumeur et critères de progression RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). La réponse au traitement est d'importance clinique en cas de réduction de la taille de la tumeur d'au moins 20 % et d'amélioration de l'indice fonctionnel, et le traitement peut être poursuivi chez certains patients présentant une progression radiologique (apparition de nouvelles lésions ou augmentation de la taille des lésions existantes) en présence de bénéfices cliniques. L'abandon du traitement par le tébentafusp serait envisagé en cas d'effets toxiques ou de progression d'une maladie symptomatique sans bénéfice clinique. Selon le groupe de cliniciens, il est nécessaire que le traitement soit administré par des oncologues ayant de l'expérience dans la prise en charge des effets secondaires du tébentafusp étant donné les effets toxiques qui apparaissent fréquemment à la suite de l'administration des 3 premières doses.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS sur le tébentafusp :

- amorce du traitement;
- cessation du traitement;
- prescription;

- généralisabilité à partir des populations de l'essai aux populations des provinces et territoires;
- prestation de soins;
- cessation du traitement.

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

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

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>L'essai IMCgp100-202 (essai 202) compare le tébentafusp au traitement au choix de l'investigateur (soit le pembrolizumab, l'ipilimumab ou la dacarbazine).</p> <p>Dans la plupart des provinces ou territoires, l'immunothérapie (pembrolizumab, nivolumab ou ipilimumab, notamment) et la chimiothérapie (dacarbazine, témozolomide ou paclitaxel-carboplatine) sont remboursées dans le traitement des mélanomes cutanés. Les traitements à action générale du mélanome de l'uvée sont généralement remboursés au cas par cas et comprennent habituellement les traitements des mélanomes cutanés.</p> <p>Les autres comparateurs dans le traitement du mélanome de l'uvée comprennent l'inscription à des essais cliniques, quand c'est possible.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>
Amorce du traitement	
<p>Pour être admissibles au traitement par le tébentafusp, les patients doivent avoir reçu la confirmation de la présence de HLA-A*02:01. Le typage du système HLA doit être effectué chez tous les patients ayant reçu un diagnostic de MU. L'accès au typage du système HLA peut varier selon les provinces ou les territoires.</p> <p>Lors de l'essai 202, l'analyse du système HLA était effectuée par un laboratoire central.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>
<p>Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement d'une maladie avancée ou métastatique, mais peuvent avoir reçu un traitement (néo)adjuvant pour participer à l'essai 202. La demande de remboursement ne concerne pas spécifiquement l'utilisation du tébentafusp en traitement de première intention.</p> <p>Les patients qui ont reçu des traitements d'une maladie avancée ou métastatique devraient-ils être admissibles au traitement par le tébentafusp? Existe-t-il des données probantes cliniques appuyant l'efficacité et l'innocuité du tébentafusp chez cette population de patients?</p>	<p>Il serait raisonnable pour les provinces et les territoires d'envisager le remboursement du tébentafusp en deuxième intention et en intentions ultérieures chez les patients qui ont déjà reçu des traitements d'une maladie avancée ou métastatique pendant une durée limitée.</p> <p>Selon le clinicien expert, les options de traitements sont limitées. Même si l'immunothérapie représente une option de première intention raisonnable, la réponse à ce traitement est mauvaise, on lui préfère donc les essais cliniques en première intention et en intentions ultérieures. Il existe un besoin à combler en matière de traitements efficaces de première intention et d'intentions ultérieures. Selon le clinicien expert, si le tébentafusp est accessible dans un tel cadre, alors les cliniciens prescriront ce médicament.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
	<p>Le clinicien expert remarque que lors de l'essai 102 de phase II, où le tébentafusp a été utilisé en traitement de deuxième intention et d'intentions ultérieures chez des patients atteints d'un MUm, ce traitement semble avoir apporté un bénéfice clinique, même s'il s'agit d'un essai de phase II qui présente des limites.</p> <p>Le clinicien expert indique également que selon son expérience clinique, les patients qui reçoivent le tébentafusp grâce à des programmes d'accès humanitaire en traitement de deuxième intention présentent eux aussi un bénéfice clinique. Il n'y a par conséquent selon lui aucune raison d'exclure les patients qui ont reçu d'autres traitements avant de recevoir le tébentafusp. L'accès au tébentafusp est particulièrement important chez les patients qui n'y ont pas eu accès par l'intermédiaire d'un programme d'accès humanitaire par le passé et qui ont donc dû recevoir d'autres traitements.</p>
<p>L'essai 202 exclut les patients présentant des métastases symptomatiques au SNC.</p> <p>Les patients présentant une atteinte au SNC sont-ils admissibles au traitement? Y a-t-il des données cliniques concernant l'efficacité et l'innocuité du tébentafusp chez cette population de patients?</p>	<p>Le clinicien expert souligne qu'en cas de MU, les métastases au SNC sont rares et ont tendance à apparaître seulement après une longue période de maladie métastatique.</p> <p>Par habitude, les patients présentant des métastases au SNC sont exclus des traitements à action générale. Cependant, avec l'utilisation de la radiochirurgie stéréotaxique, qui est un traitement local des lésions métastatiques peu nombreuses (≤ 10) dont l'efficacité est reconnue, il n'y a pas de raison de suspendre le traitement par le tébentafusp chez les patients présentant des métastases au SNC si ces dernières sont contrôlées par radiothérapie ou par chirurgie. Le CEEP partage l'avis du clinicien expert.</p>
Cessation du traitement	
<p>On ne sait pas vraiment combien de temps les patients peuvent recevoir le traitement, puisque l'évaluation de la réponse pourrait ne pas correspondre aux critères RECIST.</p> <p>Quels sont les critères de cessation du tébentafusp?</p>	<p>Lors d'une analyse exploratoire de l'essai 202 menée à postériori, parmi les patients présentant une progression de la maladie au moment de leur meilleure réponse globale, ceux qui recevaient le tébentafusp avaient une plus longue SG que ceux qui recevaient le traitement au choix de l'investigateur, ce qui porte à croire que le traitement par le tébentafusp pourrait encore être bénéfique chez les patients présentant une progression confirmée de leur maladie. Le clinicien expert estime par conséquent que la décision d'abandonner le traitement devrait être laissée à la discrétion de l'oncologue traitant.</p> <p>Dans la pratique clinique, l'abandon du traitement est généralement envisagé chez les patients présentant des preuves non équivoques d'une progression importante telles qu'un déclin de l'indice fonctionnel, une augmentation de la douleur, une hausse des taux de lactate déshydrogénase (LDH) et une progression radiologique marquée.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Prescription	
<p>Le tébentafusp est offert en flacons de 100 µg/0,5 ml. Il est administré de façon hebdomadaire par perfusion intraveineuse pendant 15 à 20 minutes. Les doses sont augmentées selon le calendrier suivant : dose 1 de 20 µg, dose 2 de 30 µg, dose 3 et suivantes de 68 µg. Le traitement hebdomadaire se poursuit jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>
<p>Les 3 premières perfusions de tébentafusp doivent être administrées dans un établissement de soin adéquat par perfusion intraveineuse pendant 15 à 20 minutes, conformément à la monographie de produit du promoteur. Une période d'observation d'un maximum de 16 heures est nécessaire après les 3 premières doses afin de surveiller l'apparition éventuelle d'un SLC. En l'absence de SLC de grade 2 ou plus après 3 doses, les doses suivantes peuvent être administrées en milieu extrahospitalier, la période d'observation étant réduite à 30 minutes.</p> <p>L'administration du tébentafusp, en particulier lors des 3 premières doses en milieu hospitalier, représenterait une augmentation importante des ressources de santé par rapport aux autres comparateurs. On remarque cependant qu'il n'y a qu'un petit nombre de patients admissibles au traitement par le tébentafusp.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>
<p>L'administration du tébentafusp doit se faire sous la supervision de cliniciens ou dans des établissements ayant de l'expérience dans la surveillance et la prise en charge des SLC.</p> <p>Dans certaines provinces ou certains territoires, les traitements à action générale administrés en milieu hospitalier ne sont pas pris en compte dans les budgets des régimes d'assurance médicaments. Il faudrait régler la question du remboursement du traitement en milieu hospitalier.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>
Généralisabilité	
<p>L'essai 202 ne porte que sur des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.</p> <p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus devraient-ils être admissibles au tébentafusp?</p>	<p>Le CEEP reconnaît que les cliniciens pourraient, à leur discrétion, envisager d'utiliser le tébentafusp chez les patients présentant un indice fonctionnel de 2 ou plus.</p> <p>Selon le clinicien expert, le traitement par le tébentafusp pourrait être bénéfique dans la pratique clinique chez les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus, mais en général les patients dont l'indice fonctionnel est très mauvais ont moins de chances de retirer un bénéfice des traitements à action générale. Les cliniciens ne traitent généralement pas les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de 3 ou plus.</p>
Prestation de soins	
<p>La préparation de chaque dose de tébentafusp est complexe et exigeante, en plus de nécessiter d'importantes ressources pharmaceutiques. De très petits volumes sont prélevés de</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>chacun des flacons de médicament (pour la dose 1, on n'utilise que 20 µg du flacon de 100 µg); chaque dose hebdomadaire entrainera du gaspillage. La monographie du promoteur indique de « ne pas préparer plus d'une dose à partir du flacon »; par conséquent, il ne sera pas possible de partager les flacons.</p> <p>La préparation comporte l'ajout d'albumine humaine, qui n'est pas accessible directement dans la plupart des pharmacies spécialisées en préparations magistrales (cet élément sera habituellement demandé à la banque de sang, ce qui ajoute une étape supplémentaire à la préparation). Le volume d'albumine humaine nécessaire est faible, ce qui devrait occasionner du gaspillage. L'utilisation d'albumine humaine comme médicament biologique nécessite une décontamination supplémentaire de l'enceinte de sécurité biologique lors de la préparation.</p> <p>Comme les volumes d'albumine humaine et de médicament sont faibles, la préparation de chaque dose de médicament comporte une douzaine d'étapes visant à s'assurer que le mélange est adéquat. Le promoteur insiste sur la méthodologie de préparation recommandée, qui nécessitera des ressources pharmaceutiques considérables pour chaque dose hebdomadaire.</p> <p>Même si l'administration de chaque dose s'effectue rapidement (entre 15 et 20 minutes), la durée d'observation après les 3 premières doses est très importante (16 heures). Les 3 premières doses doivent être administrées en milieu hospitalier.</p> <p>Par conséquent, l'utilisation des ressources de santé pour la préparation et l'administration du tébentafusp et la surveillance des patients est significative.</p>	
<p>En raison de la possibilité de SLC, une surveillance et une prise en charge éventuelle doivent être effectuées en milieu hospitalier pour les 3 premières doses.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>
<p>Le typage du système HLA doit-il être effectué lors du diagnostic de patients atteints d'un mélanome de l'uvée non métastatique?</p> <p>Au bout de combien de temps s'attend-on à recevoir les résultats de l'analyse du système HLA?</p>	<p>Le clinicien expert remarque que chez les patients atteints d'un mélanome de l'uvée non métastatique, l'analyse du système HLA n'est habituellement pas effectuée dans les principaux centres de traitement, puisqu'il faut environ 1 semaine pour recevoir les résultats, tandis qu'une telle analyse peut être conseillée dans les établissements excentrés à des fins de présélection des patients.</p>
<p>Une coordination précise et un transfert de soins attentif entre les équipes de soins et les établissements hospitaliers et extrahospitaliers seront nécessaires pour assurer la continuité des traitements hebdomadaires de chacun des patients. Comme ce médicament est rarement utilisé, on s'attend à ce bon nombre d'établissements n'en aient pas dans leurs stocks habituels, une communication et un temps de préparation adéquats seront donc nécessaires pour coordonner les soins de chaque patient comme il convient.</p>	<p>Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Aspects systémique et économique	
Le cout potentiel d'acquisition du médicament par patient est élevé. L'utilisation des ressources de santé est considérable pour le tébentafusp par rapport aux comparateurs.	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.
<p>L'administration et la préparation du tébentafusp ainsi que la surveillance après l'administration nécessitent la présence de cliniciens spécialisés; ce traitement risque donc de n'être administré que dans les établissements les plus importants. Cela pourrait engendrer des besoins de déplacement, des répercussions supplémentaires sur le quotidien et davantage de dépenses chez les patients admissibles.</p> <p>Le gaspillage de médicament est plutôt important puisqu'une dose normale représente un volume beaucoup plus faible que celui du contenu du flacon (68 µg contre 100 µg) et qu'il est recommandé de n'utiliser le flacon qu'une seule fois. Dans certaines provinces ou certains territoires, le gaspillage n'est pas couvert par les régimes d'assurance médicaments, les hôpitaux pourraient donc ne pas être en mesure d'absorber ce cout.</p>	Commentaires des régimes d'assurance médicaments pour éclairer les délibérations du CEEP.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HLA = human leukocyte antigen; LDH = lactate déshydrogénase; MU = mélanome de l'uvée; MUm = mélanome de l'uvée métastatique; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SG = survie globale; SLC = syndrome de libération des cytokines; SNC = système nerveux central

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description de l'étude

L'essai 202 répond aux critères d'admissibilité du protocole d'analyse systématique de l'ACMTS. Cet ECR de phase III contrôlé par un traitement actif a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du tébentafusp et du traitement au choix de l'investigateur (pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazine) chez des patients adultes atteints d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif qui n'ont jamais reçu de traitement à action générale de cette maladie dans sa forme métastatique (N = 378). Les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 dans deux groupes recevant soit le tébentafusp (à raison de 20 µg le 1^{er} jour, 30 µg le 8^e jour et 68 µg le 15^e jour puis chaque semaine par la suite, par perfusion intraveineuse) ou le traitement au choix de l'investigateur parmi la dacarbazine (à raison de 1 000 mg/m²), l'ipilimumab (à raison de 3 mg/kg) ou le pembrolizumab (à raison de 2 mg/kg/dose avec un maximum de 200 mg/dose ou une dose fixe de 200 mg) par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Les traitements se poursuivent jusqu'à la progression de la maladie selon la version 1.1 des critères RECIST, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou l'administration d'un nombre maximal de 4 doses d'ipilimumab. Les patients recevant le tébentafusp, le pembrolizumab et l'ipilimumab peuvent poursuivre le traitement après une première progression de la maladie si les critères prédéfinis indiquant un bénéfice clinique sont remplis et que les médicaments de l'étude sont bien tolérés.

L'essai 202 a comme objectif d'établir la supériorité du tébentafusp par rapport au traitement au choix de l'investigateur, ses critères d'évaluation principaux étant la SG dans l'échantillon d'analyse de l'éruption cutanée, constitué de patients recevant le tébentafusp chez qui une éruption cutanée est apparue au cours de la première semaine de traitement et de l'ensemble des patients recevant le traitement au choix de l'investigateur, et la SG dans la population en intention de traiter (ITT). Les principaux critères d'évaluation secondaires sont la survie sans progression (SSP) et la meilleure réponse globale (MRG) (évaluée statistiquement d'après le taux de réponse objective [TRO]). Parmi les autres critères d'évaluation secondaires, on compte la QVLS (selon l'évaluation au questionnaire EuroQoL à 5 dimensions et 5 niveaux [EQ-5D-5L] et au questionnaire sur la qualité de vie Core 30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer [EORTC QLQ-30]), le taux de maîtrise de la maladie (TMM), la durée de la réponse (DDR) et l'innocuité, tous ces critères étant évalués sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité. La première analyse intermédiaire de la SG et l'analyse finale de la SSP sont effectuées sur les données recueillies le 13 octobre 2020. Une mise à jour informelle de l'analyse de la SG et l'analyse du TRO sont effectuées sur les données recueillies au 12 août 2021 afin de respecter les exigences réglementaires en Europe.

Les groupes de traitement sont équilibrés pour ce qui est des caractéristiques initiales des patients. La moyenne d'âge globale des patients est de 62,1 ans (ÉT de 11,6 ans). Environ la moitié des patients sont de sexe féminin. La majorité des patients sont blancs, ont un indice fonctionnel ECOG de 0 et présentent des métastases hépatiques. La plupart des patients (soit 91,3 %) n'ont pas subi d'intervention chirurgicale pour une maladie métastatique. Une petite proportion de patients (soit 3,7 %) ont préalablement reçu des traitements antinéoplasiques à action générale (que leur maladie soit métastatique ou non) et 40,2 % des patients ont reçu une radiothérapie locale. Dans le groupe de traitement au choix de l'investigateur, la majorité des patients (soit 81,7 %) ont reçu le pembrolizumab, 12,7 % ont reçu l'ipilimumab et 5,6 %, la dacarbazine.

Efficacité

Survie globale

Lors de la première analyse intermédiaire de la SG (durée médiane de suivi de 14,1 mois), la SG médiane dans l'échantillon d'analyse de l'éruption cutanée était de 27,4 mois (IC à 95 % de 20,2 à non rapportée [NR]) dans le groupe du tébentafusp et de 16,0 mois (IC à 95 % de 9,7 à 18,4) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur, avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,38 (IC à 95 % de 0,25 à 0,56) et une valeur de $p < 0,0001$ à l'avantage du tébentafusp. La SG médiane de la population en ITT était de 21,7 mois (IC à 95 % de 18,6 à 28,6) dans le groupe du tébentafusp et de 16,0 mois (IC à 95 % de 9,7 à 18,4) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur, avec RRI de 0,51 (IC à 95 % de 0,37 à 0,71) et une valeur de $p < 0,0001$ à l'avantage du tébentafusp. Les résultats de la mise à jour informelle de l'analyse de la SG confirment ceux de la première analyse intermédiaire.

Survie sans progression

Lors de l'analyse finale de la SSP (durée médiane de suivi de 11,4 mois), La SSP médiane de la population en ITT était de 3,3 mois (IC à 95 % de 3,0 à 5,0) dans le groupe du tébentafusp et de 2,9 mois (IC à 95 % de 2,8 à 3,0) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur, avec RRI de 0,73 (IC à 95 % de 0,58 à 0,94) et une valeur de $p < 0,0139$ à l'avantage du tébentafusp.

Qualité de vie liée à la santé (QVLS)

À la date limite de collecte des données du 13 octobre 2020, le score au questionnaire EORTC QLQ-C30 n'avait globalement pas varié par rapport au départ et était similaire entre les groupes de traitements à la plupart des points d'évaluation pour presque tous les domaines. Pour ce qui est de l'échelle d'évaluation de la fatigue (les scores plus élevés indiquant des symptômes plus graves), la différence des moyennes des moindres carrés par rapport au départ à la fin du traitement par le tébentafusp par rapport au traitement au choix de l'investigateur était de -9,259. Cette analyse n'a pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

Le score moyen initial à l'échelle visuelle analogique EQ (où les scores plus élevés indiquent une meilleure QVLS) était de 81,0 (ÉT de 16,4) dans le groupe du tébentafusp et de 80,4 (ÉT de 18,3) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur. La variation moyenne en fin de traitement par rapport au départ était de -10,1 (ÉT de 22,53) dans le groupe du tébentafusp et de -11,7 (ÉT de 21,40) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur. La différence entre les groupes d'intervention ne fait pas l'objet d'une analyse statistique.

Durée de la réponse

À la date limite de collecte des données du 12 août 2021, 26 patients (soit 10,3 %) recevant le tébentafusp et 6 patients (soit 4,76 %) recevant le traitement au choix de l'investigateur avaient obtenu une réponse complète ou partielle. Chez ces patients, la DDR médiane était de 9,9 mois (IC à 95 % de 5,6 à 22,1) dans le groupe du tébentafusp et de 9,7 mois (IC à 95 % de 2,7 à NR) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur. La différence entre les groupes d'intervention ne fait pas l'objet d'une analyse statistique.

Taux de réponse objective

Lors de l'analyse principale du TRO (date limite de collecte des données du 12 août 2021), le TRO de la population en ITT était de 10,3 % (IC à 95 % de 6,9 % à 14,8 %) dans le groupe du tébentafusp et de 4,8 % (IC à 95 % de 1,8 % à 10,1 %) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur, le rapport des cotes (RC) correspondant étant de 2,26 (IC à 95 % de 0,91 à 5,61) avec une valeur de p de 0,684. Étant donné leur manque de précision, les résultats du TRO ne sont pas concluants.

Taux de maîtrise de la maladie

À la date limite de collecte des données du 12 août 2021, le taux de maîtrise de la maladie (TMM) de la population en ITT était de 45,6 % (IC à 95 % de 39,4 % à 52,0 %) dans le groupe du tébentafusp et de 27,0 % (IC à 95 % de 19,5 % à 35,6 %) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur, le RC correspondant étant de 2,34 (IC à 95 % de 1,45 à 3,76). Cette analyse n'a pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

Effets néfastes (innocuité)

À la date limite de collecte des données du 13 octobre 2020, des événements indésirables survenus en cours de traitement (EIST) avaient été signalés chez tous les patients du groupe du tébentafusp et chez 94,6 % des patients du groupe du traitement au choix de l'investigateur. Les EIST les plus courants sont la pyrexie (76 % dans le groupe du tébentafusp contre 7,2 % dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur), le prurit (69,0 % contre 23,4 %), l'éruption cutanée (55,1 % contre 16,2 %) et la fatigue (51,0 % contre 35,1 %). Des EIST graves ont été signalés chez 28,2 % des patients du groupe du tébentafusp et 23,1 % des patients du groupe du traitement au choix de l'investigateur. L'EIST le plus grave dans

le groupe du tébentafusp est le SLC (9,8 % dans le groupe du tébentafusp et 0 % dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur). La proportion de patients ayant abandonné le traitement à cause d'EIST est de 3,3 % dans le groupe du tébentafusp et de 6,6 % dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur. On dénombre 84 décès (soit 34,3 %) dans le groupe du tébentafusp et 57 décès (soit 51,4 %) dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur. La majorité des décès survenus dans les deux groupes de traitements sont attribués à la progression de la maladie.

La proportion de patients ayant signalé un SLC (ou s'étant présenté en consultation en lien avec un SLC) et des événements indésirables (EI) dermatologiques est bien plus importante dans le groupe du tébentafusp que dans le groupe du traitement au choix de l'investigateur. Les effets néfastes notables les plus courants, tous grades confondus (30 % ou plus) sont les suivants : pyrexie, prurit, éruption cutanée, fatigue, nausées, frissons, hypotension, sécheresse cutanée, céphalées et éruption cutanée maculopapuleuse, tous ces effets étant la plupart du temps de grade 1 ou 2.

Évaluation critique

Le plan global de l'essai 202 est adéquat par rapport à ses objectifs. Les méthodes de répartition aléatoire, l'attribution des traitements et la dissimulation de l'affectation des patients aux groupes ne posent pas problème. D'après le clinicien expert consulté, l'utilisation d'un mode ouvert est jugée raisonnable. Cependant, il existe un risque de biais dans l'évaluation de la réponse tumorale (TRO, TMM, MRG et DDR) et des effets néfastes subjectifs, puisque ces éléments sont évalués par le chercheur; cela dit, l'ampleur et le sens du biais ne sont pas clairs. Les analyses statistiques sont généralement adéquates, des processus en bonne et due forme étant en place pour conserver la puissance des analyses intermédiaire et finale de la SG et tenir compte de la multiplicité pour les critères d'évaluation principaux et secondaires au moyen d'une approche hiérarchique. Les résultats du TMM, de la DDR et de la QVLS n'ont cependant pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité et sont jugés exploratoires en raison du risque élevé d'erreur de type 1. Il convient de noter le caractère intermédiaire des analyses de SG, qui est généralement associé à un risque de surestimation de l'effet du traitement à l'avantage de l'intervention à l'étude (ici, le tébentafusp). Étant donné que les analyses de SG se fondent sur un nombre relativement petit d'événements, les résultats en la matière sont souvent imprécis. Les données de SG de l'échantillon d'analyse de l'éruption cutanée devraient aussi être interprétées avec prudence en raison du risque de facteurs parasites découlant de l'absence de répartition aléatoire lors de la comparaison, bien que le sens du biais ne puisse pas être déterminé. Les résultats de QVLS présentent également des incertitudes en raison du possible biais d'évaluation et d'attrition et du fait que les outils d'évaluation utilisés (les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-5L) n'ont pas été validés chez les patients atteints d'un MUm.

Pour ce qui est de la généralisabilité, l'une des limites vient du fait que les patients n'ayant jamais reçu de traitement de leur maladie métastatique pouvaient prendre part aux essais. Par conséquent, on ne sait pas avec certitude si les résultats des essais peuvent être appliqués aux patients qui ont reçu des traitements antérieurs d'une maladie métastatique. Les traitements inclus dans le groupe de comparaison représentent une petite partie des traitements à action générale prescrits dans le traitement du MUm au Canada, ce qui augmente l'incertitude quant à la généralisabilité des résultats des essais. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, les répercussions sur la généralisabilité des résultats devraient être faibles, puisque les cliniciens estiment que les immunothérapies ont une efficacité similaire. Cependant cet avis se fonde sur une petite étude de cohorte rétrospective et est

associé à certaines incertitudes. Selon le clinicien expert, les bénéfices apportés par le tébentafusp en matière de SG sont jugés d'importance clinique, tandis que la pertinence clinique des données de SSP et de réponse tumorale est limitée puisque la corrélation entre la réponse tumorale et la survie globale des patients atteints d'un MUm et recevant un traitement à action générale est mauvaise. La pertinence clinique des résultats en matière de QVLS est également incertaine puisque l'évaluation n'a pas été effectuée de façon systématique dans la pratique clinique, même si les résultats obtenus ont permis de relever certaines des préoccupations principales des patients en matière de QVLS (anxiété, dépression et fatigue, notamment). En matière d'innocuité, et en particulier de SLC, le clinicien expert estime que les résultats de l'essai sont généralisables à la pratique clinique puisque le tébentafusp est administré dans des établissements adéquats et conformément à la monographie de produit. D'après son expérience, un SLC se produit habituellement après les 3 ou 4 premières perfusions et peut être pris en charge par un traitement symptomatique adéquat.

Comparaisons indirectes

Description de l'étude

Une comparaison de traitements indirecte (CTI) a été fournie par le promoteur et incluse dans le présent examen. Aucune autre CTI n'a été recensée dans la documentation. Le promoteur a effectué une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) sans comparateur commun afin d'estimer la SG et la SSP comparatives du tébentafusp et de la combinaison ipilimumab-nivolumab chez des patients atteints d'un MUm n'ayant jamais reçu de traitement d'une maladie métastatique, d'après les résultats de l'essai de comparaison GEM-1402, issu d'une analyse documentaire systématique, et de l'essai de référence 202. Notons que des patients atteints de MUm ont été recrutés à l'essai GEM-1402 quel que soit leur génotype HLA, tandis que seuls des patients atteints d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif ont été recrutés à l'essai 202. Le promoteur a soumis une analyse complémentaire sur la valeur pronostique de la présence de HLA-A*02:01 sur la SG en appui des analyses de la CIAA.

Efficacité

La CTI porte sur 237 patients du groupe du tébentafusp de l'essai 202 et sur la taille effective de l'échantillon du groupe recevant la combinaison ipilimumab-nivolumab de l'essai GEM-1402, qui est de 115,9. L'analyse de la CIAA entre le tébentafusp et la combinaison ipilimumab-nivolumab donne des résultats à l'avantage du tébentafusp en matière de SG (RRI de 0,507; IC à 95 % de 0,324 à 0,793) et de SSP (RRI de 0,647; IC à 95 % de 0,445 à 0,941).

L'analyse complémentaire sur le statut du système HLA porte sur 80 patients (présence de HLA-A*02:01, N = 43; absence de HLA-A*02:01, N = 37). La SG médiane est de 45,9 mois (plage de valeurs NR) chez les patients présentant HLA-A*02:01, et de 45,2 mois (plage de valeurs NR) chez les patients ne présentant pas HLA-A*02:01, avec un RRI de 0,82 (IC à 95 % de 0,36 à 1,88).

Effets néfastes (innocuité)

La CTI n'évalue pas les résultats relatifs à l'innocuité.

Évaluation critique

Le fait que les critères de sélection de l'analyse documentaire systématique n'aient pas été prédéfinis constitue l'une des principales limites de la CTI, puisque cela augmente le

risque de biais de sélection de l'essai de comparaison inclus dans l'analyse de la CIAA. Par ailleurs, l'hétérogénéité de la population de patients, notamment en ce qui concerne HLA-A*02:01, pourrait être source de confusion puisque les patients étaient recrutés à l'essai de comparaison quel que soit leur statut en la matière. D'après l'analyse complémentaire du système HLA soumise par le promoteur, l'équipe d'examen de l'ACMTS n'a pas été en mesure d'éliminer l'effet possiblement parasite du statut du système HLA sur la SG puisque l'essai portait sur une petite cohorte d'observation et que ses résultats sont imprécis (IC à 95 % étendu pour le RRI relatif à la SG). De plus, le temps écoulé avant le diagnostic, qui est une covariable de l'analyse multivariée, n'a pas subi d'ajustement puisque cette donnée n'a pas été consignée dans l'essai de comparaison, ce qui pourrait contribuer à l'incertitude des résultats obtenus. Une perte de précision complémentaire des résultats pourrait être due à la réduction significative de la taille réelle de l'échantillon. Dans l'ensemble, le sens du biais relatif aux limites relevées n'a pas pu être déterminé et les résultats de la CIAA doivent donc être interprétés avec prudence à cause des biais possibles. Il existe également des lacunes en matière de données probantes puisque les résultats de QVLS, les effets néfastes et l'efficacité du tébentafusp chez les patients ayant déjà reçu des traitements n'ont pas été traités dans cette analyse.

Autres données pertinentes

Deux essais complémentaires issus de la demande du promoteur ont été analysés afin de combler les lacunes des données probantes incluses dans l'analyse systématique. Le premier est un essai multicentrique de phase I-II mené en mode ouvert (essai 102) qui porte sur l'efficacité et l'innocuité du tébentafusp chez des patients atteints d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif qui ont reçu un ou deux cycles de traitement antérieurs d'une maladie métastatique ou avancée. Le second est un essai d'observation comparant les patients qui reçoivent le tébentafusp dans l'essai 202 et ceux qui reçoivent la combinaison ipilimumab-nivolumab dans l'essai GEM-1402 dans le traitement de première intention d'un MUm après pondération des coefficients de propension. L'analyse se fonde sur les mêmes essais que ceux dont les données sont reprises dans la CIAA soumise par le promoteur et a été envoyée à l'ACMTS après l'obtention des données personnelles des patients de l'essai GEM-1402 par le promoteur. L'analyse avait comme objectif de pallier les limites de la CIAA découlant de l'utilisation d'une compilation des données de l'essai GEM-1402.

Essai 102

L'essai 102 est un essai de phase I-II qui porte sur l'efficacité et l'innocuité du tébentafusp chez des patients atteints d'un MUm au génotype HLA-A*02:01 positif qui ont reçu un ou deux cycles de traitement antérieurs d'une maladie avancée ou métastatique. Le critère d'évaluation principal de la phase I est l'incidence (nombre) d'effets toxiques limitant la dose, et le critère d'évaluation principal de la phase II (étude de prolongation à un seul groupe) est le TRO. Les critères d'évaluation secondaires de la phase II sont la SG, la SSP, la DDR, le TMM et la MRG.

Efficacité

Dans la cohorte de prolongation de la phase II (N = 127; date limite de collecte des données : 20 mars 2020), le TRO est de 4,7 % (IC à 95 % de 1,8 % à 10,0 %) d'après les 6 patients sur 127 qui ont obtenu une réponse partielle (RP); aucun patient n'a obtenu une réponse complète (RC). Après une durée médiane de suivi de 19,6 mois (IC à 95 % de 16,0 à 22,2 mois), la durée médiane de survie est de 16,8 mois (IC à 95 % de 12,9 à 21,3 mois). La SSP médiane est de 2,8 mois (IC à 95 % de 2,0 à 3,7 mois) d'après l'évaluation selon la version 1.1 des critères

RECIST par un comité central indépendant. La DDR médiane (RC ou RP) d'après l'évaluation selon la version 1.1 des critères RECIST par un comité central indépendant est de 8,7 mois (IC à 95 % de 5,6 à 24,5 mois). Le TMM (RC, RP ou stabilisation de la maladie) est de 22,8 % (IC à 95 % de 15,7 % à 31,2 %) pendant au moins 24 semaines. La MRG la plus fréquemment observée est une progression de la maladie (47,2 %), suivie d'une stabilisation de la maladie (44,9 %) et d'une RP (4,7 %).

Effets néfastes (innocuité)

Comme lors de l'essai 202, tous les patients de l'essai 102 ont présenté des EI, tous grades confondus. De plus, la phase II de prolongation de l'essai 102 et l'essai 202 présentent des taux comparables d'EIST de grade 3 ou plus (soit 59,1 % contre 54,3 %). Dans la phase II de prolongation de l'essai 102, 9 patients (soit 7,1 %) ont présenté des EIST menant à l'abandon du traitement par le tébentafusp, la proportion étant semblable à celle de l'essai 202 (soit 6,6 %). Les EIST les plus fréquemment signalés, tous grades confondus, sont la pyrexie (81,1 %), le prurit (68,5 %), les nausées (67,7 %), les frissons (66,1 %) et l'hypotension (41,7 %). Ces EIST ont également été observés dans le groupe recevant le tébentafusp de l'essai 202. Au total, 86 EIST graves ont été signalés chez 42 patients (soit 33,1 %). Cette proportion est semblable à celle de l'essai 202 (soit 28,2 %). Les EIST graves étaient le SLC chez 4 patients (soit 3,1 %) et la sepsie, l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase, l'éruption cutanée maculopapuleuse et l'hypotension chez 3 patients chacun (2,4 %). Aucun décès lié aux EIST ou causé par le médicament à l'étude n'a été observé.

Évaluation critique

Le devis non comparatif de l'essai 102, qui ne prévoit aucune analyse statistique, constitue la principale limite. L'absence de données comparatives directes signifie qu'il subsiste une incertitude concernant l'ampleur des effets obtenus pour ce qui est des critères d'évaluation de l'efficacité. Même si le clinicien expert consulté estime que les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement par le tébentafusp de l'essai 102 sont d'importance clinique, appuient l'activité du médicament et sont compatibles avec ceux de l'essai 202 de phase III, l'équipe d'examen de l'ACMTS remarque qu'en l'absence d'un groupe de comparaison, les résultats obtenus lors des analyses de l'efficacité et de l'innocuité sont incertains : en effet, il n'est pas possible de tirer de conclusions quant à l'efficacité comparative du tébentafusp puisque l'essai ne comporte qu'un seul groupe de traitement, ce qui empêche également de différencier les symptômes du MUm sous-jacent de ceux des événements indésirables liés au traitement.

Analyse des coefficients de propension (pondération inverse sur les probabilités d'être traité)

L'essai d'observation soumis par le promoteur compare les patients du groupe du tébentafusp de l'essai 202 aux patients du groupe ipilimumab-nivolumab de l'essai GEM-1402 dans le traitement de première intention d'une maladie métastatique. L'essai ne comporte pas de randomisation et la pondération des coefficients de propension est effectuée selon l'approche de pondération inverse sur les probabilités d'être traité afin de tenir compte des facteurs parasites.

Efficacité

La taille effective de la population de l'essai GEM-1402 est de 34,4 après pondération, contre 45 avant. Les caractéristiques des patients sont généralement équilibrées entre les deux groupes après la pondération.

Lors de l'analyse principale, la SG médiane est de 21,7 mois (ÉT NR) dans le groupe du tébentafusp et la SG médiane pondérée est de 12,6 mois dans le groupe ipilimumab-nivolumab (ÉT NR). En matière de SG, le RRI entre le tébentafusp et la combinaison ipilimumab-nivolumab est de 0,430 (IC à 95 % de 0,287 à 0,643), à l'avantage du tébentafusp.

Effets néfastes (innocuité)

L'essai ne comporte aucun critère d'évaluation de l'innocuité.

Évaluation critique

L'approche de pondération inverse sur les probabilités d'être traité améliore la CIAA en utilisant les données personnelles des patients de l'essai GEM-1402; cependant, bon nombre des limites de l'analyse de la CIAA s'appliquent également à la présente analyse. Le manque de critères prédéfinis de sélection de l'analyse documentaire systématique représente notamment une source potentielle de biais de sélection des études de comparaison. On ne sait pas si tous les facteurs parasites connus ou inconnus ont fait l'objet d'un ajustement adéquat. Les groupes de comparaison sont hétérogènes quant au génotype du système HLA, et d'après l'analyse complémentaire des répercussions du génotype du système HLA sur la SG soumise par le promoteur, l'équipe d'examen de l'ACMTS n'est pas en mesure d'éliminer avec certitude tout effet parasite de cette hétérogénéité entre les cohortes. Enfin, des critères d'évaluation d'intérêt pour les intervenants, tels que la QVLS, les effets néfastes et l'efficacité du tébentafusp chez les patients ayant déjà reçu des traitements à action générale d'une maladie métastatique ne sont pas évalués dans l'analyse.

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 d'un MU de stade avancé métastatique ou non résécable au génotype HLA-A*02:01 positif <i>Scénario de référence</i> : patients n'ayant jamais reçu de traitement <i>Scénario</i> : patients n'ayant jamais reçu de traitement ou en ayant déjà reçu
Traitement	Tébentafusp
Schéma posologique	La posologie recommandée passe de 20 µg le 1 ^{er} jour à 30 µg le 8 ^e jour et 68 µg le 15 ^e jour, avec une dose d'entretien de 68 µg chaque semaine par la suite.
Prix indiqué	18 565 \$ le flacon de 100 µg/0,5 ml
Cout du traitement	18 565 \$ par semaine
Comparateurs	<i>Scénario de référence</i> : traitement au choix de l'investigateur (entre l'ipilimumab, le pembrolizumab ou une chimiothérapie à base de dacarbazine) <i>Scénario</i> : traitement de combinaison nivolumab-ipilimumab et ipilimumab ou pembrolizumab en monothérapie

Aspect	Description
Perspective	Payeur public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (38 ans)
Principales sources de donnée	<p><i>Scénario de référence</i> : ECR multicentrique de phase III IMCgp100-202 mené en mode ouvert et évaluant l'efficacité et l'innocuité du tébentafusp par rapport au traitement au choix de l'investigateur chez des patients atteints d'un MUm de stade avancé et de génotype HLA-A*0201 positif n'ayant jamais été traité.</p> <p><i>Scénario</i> : CIAA entre le tébentafusp et la combinaison nivolumab-ipilimumab chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement, soit un essai multicentrique de phase I-II à un seul groupe mené en mode ouvert, l'essai IMCgp100-102, et des essais à un seul groupe de traitement évaluant l'innocuité de l'ipilimumab ou du pembrolizumab dans le traitement de patients atteints d'un MU n'ayant jamais été traité.</p>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité clinique du tébentafusp à long terme est incertaine. Environ 72 % du bénéfice de SG et 92 % du bénéfice de SSP ont été obtenus après la fin de l'essai, d'après l'extrapolation des courbes de SG et de SSP. Environ 72 % du gain d'AVAQ ont été obtenus après la progression de la maladie et les données probantes en la matière sont incertaines. • En l'absence de données probantes comparant directement la combinaison nivolumab-ipilimumab et le tébentafusp, le promoteur a soumis une CIAA qui présente plusieurs limites méthodologiques. Par conséquent, aucune conclusion n'a pu être formulée quant à l'efficacité clinique comparative. On ne connaît pas le rapport cout/efficacité du tébentafusp par rapport au traitement le plus souvent prescrit au moment de la rédaction du présent rapport. • Le promoteur a plafonné le cout du traitement par le tébentafusp pendant l'état de maladie sans progression, ce qui est inadéquat et cause une sous-estimation du cout du traitement par le tébentafusp. • Lors de l'estimation du cout des médicaments, le promoteur a supposé un taux d'observance de 95 % pour justifier les doses oubliées ou les interruptions de traitement, ce qui ne correspond probablement pas à la pratique clinique. • Le promoteur a utilisé une pondération inadéquate des traitements dans son estimation du cout de la 5^e dose et des doses suivantes au choix de l'investigateur. • L'approche du promoteur pour modéliser les coefficients d'utilité en fonction des courbes du temps écoulé avant l'abandon du traitement manque de validité apparente et ne correspond pas aux lignes directrices de l'ACMTS.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a effectué les modifications suivantes au modèle pharmacoeconomique du promoteur : correction de la pondération des traitements afin de ne pas inclure le cout de l'ipilimumab dans le cout de la 5^e dose et des doses suivantes dans le groupe de comparaison; hypothèse d'un taux d'observance de 100 % pour tous les traitements; et suppression de la limite maximale des couts du tébentafusp. • D'après le scénario de référence de l'ACMTS, le tébentafusp est associé à un RCED de 728 513 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au traitement au choix de l'investigateur chez les patients atteints de MU n'ayant jamais été traités. • Pour que le tébentafusp soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, son prix devrait être réduit d'au moins 91 %.
Principale analyse de scénario	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a effectué une analyse de scénario complémentaire chez les patients ayant déjà été traités. Dans cette analyse, le tébentafusp est associé à un RCED de 1 054 187 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à l'ipilimumab ou au pembrolizumab en monothérapie. Le rapport cout/efficacité du tébentafusp chez les patients ayant déjà été traités n'a pas pu être validé en raison du manque de données probantes comparatives directes et indirectes chez cette population.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CIAA = comparaison indirecte ajustée par appariement; ECR = essai clinique randomisé; MU = mélanome de l'uvée; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur. L'impact budgétaire estimé d'après les hypothèses du promoteur sur l'accès humanitaire au tébentafusp ne représente pas l'utilisation probable du tébentafusp. Les coûts d'acquisition du médicament sont sous-estimés puisqu'ils ne tiennent pas compte du gaspillage. La part de marché du tébentafusp est sous-estimée et la durée du traitement est incertaine.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a exclu l'hypothèse du promoteur au sujet de l'accès humanitaire au médicament, inclus le gaspillage du médicament et augmenté la part de marché du tébentafusp. Selon la réanalyse de l'ACMTS, le remboursement du tébentafusp par les régimes d'assurance médicaments publics aurait un impact budgétaire sur trois ans de 54 017 379 \$ (soit 20 229 773 \$ la première année, 17 499 596 \$ la deuxième année et 16 288 010 \$ la troisième année). L'estimation de l'impact budgétaire dépend de la durée du traitement par le tébentafusp.

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 novembre 2022

Absences : Deux membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.