

TEST COMPAGNON DE KIMMTRAK^{MC}

Mélanome uvéal

Avis transmis au ministre en juin 2023

Ce document d'évaluation du test compagnon constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [\[INESSS 2023\]](#)

RECOMMANDATION – Test compagnon

Advenant l'inscription de Kimmtrak^{MC} pour le traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès au génotypage HLA-A*02:01 aux personnes qui en sont atteintes.

Indication reconnue par l'INESSS pour le remboursement du médicament

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Kimmtrak^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique, bien que la valeur thérapeutique du médicament ait été reconnue.

Évaluation

Le présent document s'appuie sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés, ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire des données consultables au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tébentafusp (Kimmtrak^{MC}) est une protéine de fusion bispécifique constituée d'une part d'un récepteur soluble des lymphocytes T (TCR) qui cible spécifiquement le complexe HLA-A*02:01-gp100 et, d'autre part, d'un fragment d'anticorps qui cible le CD3. L'antigène leucocytaire (HLA)-A*02:01 n'est pas très répandu dans la population, à l'exception des populations caucasiennes et amérindiennes où il est présent chez environ 40 % des gens [Tsimberidou *et al.*, 2021]. La glycoprotéine 100 (gp100) est fortement exprimée par les cellules du mélanome et faiblement par les tissus normaux. La portion TCR du tébentafusp se lie avec une forte affinité aux cellules du mélanome qui sont HLA-A*02:01 positives ainsi qu'aux lymphocytes T du patient par le domaine anti-CD3, ce qui entraîne leur mobilisation, leur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

activation, leur prolifération et la production de cytokines, et conduit ultimement à la lyse des cellules du mélanome.

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

Le mélanome uvéal est le plus commun des cancers de l'œil et de ses orbites. Avec une proportion d'environ 3 %, il occupe la 2^e place des mélanomes les plus fréquents derrière le mélanome cutané [Ghazawi *et al.*, 2019]. Malgré leur origine cellulaire commune, le mélanome uvéal est biologiquement, cliniquement et génétiquement différent du mélanome cutané.

Le mélanome uvéal est issu de la transformation maligne des mélanocytes présents dans le canal uvéal, tissu vascularisé qui approvisionne la rétine en oxygène et nutriments. Il se développe principalement à la choroïde (80 à 90 %), parfois au corps ciliaire (5 à 8 %) ou à l'iris (3 à 5 %) [Branisteanu *et al.*, 2021; Mathis *et al.*, 2018]. Il survient plus fréquemment dans la population caucasienne, en particulier chez les personnes au teint clair. Au diagnostic, une faible proportion des patients atteints de mélanome uvéal présente des métastases (environ 2 %). Cependant, chez environ 50 % des patients, la maladie évoluera vers un stade métastatique de sombre pronostic [Rantala *et al.*, 2022].

Besoin en matière d'analyse

La confirmation de la présence de l'antigène leucocytaire (HLA)-A*02:01 est requise pour que les patients adultes atteints d'un mélanome uvéal non résecable ou métastatique bénéficient du tébentafusp [Carvajal *et al.*, 2022; Nathan *et al.*, 2021].

État actuel du service de laboratoire

Il figure actuellement au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) des analyses capables de déterminer le génotype HLA-A*02:01. Plus d'une méthode est possible :

Code 20950¹ – HLA-A ou -B ou -C (génotypage) (SSO haute résolution), VP² 144

Code 20951³ – HLA-A ou -B ou -C (génotypage) (SSO basse résolution), VP 79

Code 20938⁴ – HLA-A spécifique (génotypage) (SSP haute résolution), VP 109

Code 20968⁵ – HLA-A ou -B ou -C ou -DRB1 ou -DQB1 (génotypage) (SNG) (haute résolution), VP 633

Modalité d'administration du test

Le génotype HLA A*02:01 est réalisé sur un échantillon sanguin.

Méthode actuellement utilisée

Selon des informations fournies par les laboratoires spécialisés en HLA au Québec et désignés pour effectuer les analyses susmentionnées, l'approche concertée privilégiée pour déterminer la présence du

¹ Laboratoire désigné : Laboratoire d'histocompatibilité (HLA) du Centre universitaire de santé McGill (CUSM).

² La valeur pondérée est la valeur associée à chaque procédure du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

³ Laboratoires désignés : Laboratoire d'histocompatibilité (HLA) du Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Laboratoire d'immunologie et d'histocompatibilité (HLA) – Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) du CHU de Québec.

⁴ Laboratoire désigné : Laboratoire d'immunologie et d'histocompatibilité (HLA) – Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) du CHU de Québec.

⁵ Laboratoire désigné : Laboratoire de diagnostic moléculaire et d'histocompatibilité (HLA) de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

génotype HLA-A*02:01 serait le génotypage SSO (*Sequence-Specific Oligonucleotides*) haute résolution (code 20950). Le génotypage SSO basse résolution (code 20951) serait éventuellement délaissé au profit du SSO haute résolution (code 20950).

Comme le système HLA est composé de milliers d'allèles, il peut être justifié d'avoir recours à une seconde technique pour confirmer l'expression d'un allèle en particulier, le tout en fonction du niveau de résolution procuré par les trousseaux offerts. À ce titre, plus d'une approche peut être utilisée pour confirmer un résultat de génotypage, tel le génotypage SSP (*Sequence-Specific Primers*) haute résolution (code 20938) ou le SNG (séquençage de nouvelle génération, code 20968).

ENJEUX

Les experts consultés lors de l'évaluation du médicament n'entrevoient pas d'enjeux liés au génotypage HLA-A*02:01 puisque ce test est déjà disponible et réalisé dans 3 laboratoires experts en HLA au Québec. Même si ce test devait être réalisé pour la totalité des patients atteints de mélanome uvéal métastatique ou non résécable, considérant le faible nombre de patients concernés, une mobilisation de ressources et de matériel supplémentaires ne serait pas prévue. Les laboratoires experts en HLA désignés pour faire le génotypage seraient en mesure d'effectuer tous les tests requis, advenant l'inscription du tébentafusp.

VOLET ÉCONOMIQUE

L'analyse économique complète fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament; veuillez le consulter pour l'analyse détaillée ([INESSS 2023](#)).

Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription

Tous les patients atteints d'un mélanome uvéal non résécable ou métastatique devraient être testés afin de déterminer lesquels pourraient bénéficier du tébentafusp. Ainsi, advenant l'inscription du médicament sur la *Liste des médicaments – Établissements*, l'INESSS s'attend à une hausse du nombre de tests d'environ 61 dans les 3 prochaines années, selon les estimations faites à partir des données fournies par le fabricant du médicament et l'avis des experts consultés.

Analyse d'impact budgétaire

L'INESSS prévoit une hausse des coûts de l'ordre de 8 784 \$ (VP de 144) par année sur le budget destiné aux analyses de biologie médicale du MSSS advenant l'inscription du tébentafusp.

Analyse d'impact budgétaire	Années			Total sur 3 ans
	An 1	An 2	An 3	
Nombre de tests HLA-A*02:01	20	20	21	61
Impact net du test (\$)	2 880 \$	2 880 \$	3 024 \$	8 784 \$

Il convient de préciser que pour certains patients, un 2^e test serait nécessaire pour confirmer le génotypage HLA-A*02:01. Il est impossible de déterminer la fréquence des tests de confirmation. De plus, les circonstances d'utilisation ainsi que le test utilisé (et son coût) diffèrent selon l'expertise des laboratoires désignés pour effectuer l'analyse. Certains laboratoires utilisent le SSP-haute résolution (VP de 109) alors que d'autres procèdent à un séquençage de nouvelle génération (VP de 633). L'INESSS ne peut quantifier adéquatement l'effet du test confirmatoire sur l'incidence budgétaire estimée, mais celle-ci augmenterait vraisemblablement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Branisteanu DC, Bogdanici CM, Branisteanu DE, Maranduca MA, Zemba M, Balta F, et al. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review). *Exp Ther Med* 2021;22(6):1428.
- Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, Hassel JC, Ikeguchi A, Hernandez-Aya L, et al. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. *Nat Med* 2022;28(11):2364-73.
- Ghazawi FM, Darwich R, Le M, Rahme E, Zubarev A, Moreau L, et al. Uveal melanoma incidence trends in Canada: a national comprehensive population-based study. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(12):1872-6.
- Mathis T, Cassoux N, Tardy M, Piperno S, Gastaud L, Dendale R, et al. [Management of uveal melanomas, guidelines for oncologists]. *Bull Cancer* 2018;105(10):967-80.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021;385(13):1196-206.
- Rantala ES, Hernberg MM, Piperno-Neumann S, Grossniklaus HE, Kivelä TT. Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res* 2022;90:101041.
- Tsimberidou AM, Van Morris K, Vo HH, Eck S, Lin YF, Rivas JM, Andersson BS. T-cell receptor-based therapy: an innovative therapeutic approach for solid tumors. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):102.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ANNEXE A

MÉTHODOLOGIE

Source de données

Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres juridictions, ont aussi été consultées. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

Contextualisation et consultation des parties prenantes

Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS) et des documents fournis par le fabricant du médicament faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

Validation et assurance qualité

La validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).