

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Cémiplimab (Libtayo)

**Indication :** Dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé chez le patient ayant déjà reçu un inhibiteur de la voie Hedgehog.

**Promoteur :** Sanofi Genzyme, une division de Sanofi-Aventis 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 du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

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

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

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

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

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

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

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document 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 Libtayo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Libtayo dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) chez l'adulte ayant déjà reçu un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH), sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Libtayo ne doit être remboursé que dans le traitement du CBCla qui ne se guérit pas par chirurgie ou par radiothérapie, chez l'adulte qui est peu susceptible de tirer un avantage de la poursuite du traitement par un IHH. Les patients doivent présenter un bon indice fonctionnel.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Libtayo doit être prescrit par un clinicien possédant une expertise du traitement du cancer et de la prise en charge des effets secondaires. Son prix doit être réduit pour que le médicament soit rentable et abordable.

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

Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Libtayo chez les patients atteints d'un CBCla entraîne une réduction de la taille ou une disparition complète de la tumeur. Le Comité prend en considération le fardeau psychosocial important des lésions cutanées visibles et l'absence d'autres options thérapeutiques chez les patients atteints d'un CBCla.

À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Libtayo ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix indiqué et son prix doit être réduit d'au moins 97 %. Selon les prix courants accessibles au public, Libtayo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 40 205 838 \$ supplémentaires sur trois ans.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le CBCla?

Le carcinome basocellulaire (CBC) est un type de cancer qui prend naissance dans les cellules basales se trouvant dans la couche la plus profonde de l'épiderme. Les patients atteints d'un CBC présentent des lésions cutanées sous la forme de plaies ouvertes, de taches rouges, de cicatrices ou d'excroissances qui, parfois, forment une croûte ou saignent. Le CBC est considéré localement avancé lorsque la tumeur se développe profondément dans la peau ou envahit les tissus, les muscles ou les nerfs environnants.

### Besoins non comblés en contexte de CBCla

Les patients atteints d'un CBCla sont traités par un IHH; toutefois, il n'existe aucune option thérapeutique pour les patients présentant des tumeurs qui ne peuvent être éliminées par une intervention chirurgicale ou une radiothérapie et chez qui le traitement par un IHH ne fait plus effet.

### Combien coûte Libtayo?

Le traitement par Libtayo devrait coûter environ 10 933 \$ pour 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 cémipimab dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) chez l'adulte ayant déjà reçu un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH) sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

## Justification

Un essai de phase II à un seul groupe de traitement mené en mode ouvert (essai 1620) évalue l'efficacité et l'innocuité du cémipimab chez une cohorte de patients atteints d'un CBCla (N = 84) qui ont déjà reçu un IHH et ne sont pas admissibles à la chirurgie ou à la radiothérapie à visée curative. Cet essai montre un taux de réponse objective (TRO) de 28,6 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 19,2 % à 39,5 %) au moment de l'analyse primaire (suivi médian de 13,53 mois) et un TRO de 32,1 % (IC à 95 % de 22,4 % à 43,2 %) au moment de la mise à jour de l'analyse reposant sur un suivi supplémentaire d'environ [REDACTED] (suivi médian de [REDACTED]). La durée de la réponse (DR) parmi les patients obtenant une réponse complète ou partielle n'est atteinte à aucune des dates limites de collecte des données de l'analyse, la DR allant de 2,1 mois à plus de 21,4 mois au moment de l'analyse primaire. Le CEEP considère résultats comme étant d'importance clinique chez une population rare de patients qui n'ont aucune option thérapeutique active après une progression de la maladie au cours du traitement par un IHH ou après une intolérance à ce traitement et qui connaissent une morbidité importante associée à la maladie. Le suivi des patients dans l'essai 1620 est de courte durée. Au moment de la mise à jour de l'analyse, la durée médiane de la survie sans progression (SSP) dans la cohorte de CBCla est de [REDACTED] mois et la durée médiane de la survie globale (SG) est de [REDACTED]. Il est peu probable que les données matures relatives à la survie puissent confirmer définitivement le bénéfice à long terme du médicament, car le plan de l'essai est conçu pour un seul groupe de traitement. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est indiquée comme un critère d'évaluation important aux yeux des patients étant donné les conséquences de la maladie sur l'apparence physique et les aspects psychosociaux du bien-être. Bien que l'évaluation de la QVLS dans l'essai 1620 comporte des limites, les données disponibles semblent indiquer que la QVLS est au moins maintenue chez les patients traités par le cémipimab; plusieurs mesures de la QVLS demeurent stables (échelles fonctionnelles et symptomatiques) ou semblent s'améliorer (échelles de la fonction émotionnelle). Les données relatives à l'innocuité de l'essai 1620 ne relèvent aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité associée au cémipimab, et bien que des événements indésirables (EI) liés au système immunitaire soient survenus chez plus de la moitié des patients, le CEEP est d'avis que ces effets toxiques peuvent être traités de manière efficace dans la pratique clinique par l'intermédiaire d'une prise en charge des symptômes et d'un traitement de soutien appropriés. Le fardeau des symptômes et de la défiguration est lourd pour les patients atteints d'un CBCla, et un besoin important est à combler en matière d'options de traitement actif chez les patients qui connaissent une progression de la maladie pendant le traitement par un IHH ou présentent une intolérance à cet inhibiteur. Compte tenu de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le cémipimab comble certains besoins soulevés par les patients, car il constitue une autre option de traitement de

deuxième intention qui s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables et d'une qualité de vie raisonnable.

En raison des limites de l'approche de modélisation du promoteur et de l'absence de données comparatives, l'ACMTS n'a pu estimer le rapport cout/efficacité d'un scénario de référence concernant l'indication approuvée par Santé Canada. Elle a donc effectué une nouvelle analyse exploratoire qui repose sur des hypothèses plus plausibles; toutefois, en raison de la structure du modèle soumis elle n'a pu pallier les hypothèses de modélisation surestimant le bénéfice différentiel du cémiplimab. Dans cette analyse, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du cémiplimab par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO) est de 2 259 421 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Ainsi, une réduction de prix d'au moins 97 % est nécessaire pour que le cémiplimab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. L'ACMTS fait remarquer que cette analyse exploratoire sous-estime probablement le véritable RCED.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>1. Le traitement par le cémiplimab n'est remboursé que chez l'adulte (<math>\geq 18</math> ans) atteint d'un CBCla et qui répond à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. présence d'un CBC invasif, inopérable et confirmé par un examen histologique et qui ne se prête pas à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative;</p> <p>1.2. bénéfice peu probable d'un traitement par un IHH pour l'une des raisons suivantes : maladie stable sans amélioration après neuf mois de traitement par un IHH, progression antérieure de la maladie pendant un traitement par un IHH ou intolérance à ce traitement.</p>	<p>Les données probantes de l'essai 1620 montrent que le traitement par le cémiplimab produit une réponse thérapeutique d'importance clinique et durable chez les patients atteints d'un CBCla qui ne sont pas admissibles à l'intervention chirurgicale ni à la radiothérapie à visée curative et qui ont déjà été traités par un IHH ou y sont intolérants.</p>
<p>2. L'indice fonctionnel du patient est bon.</p>	<p>L'essai 1620 a recruté des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Il est reconnu que l'indice fonctionnel peut être lié au cancer sous-jacent; par conséquent, chez certains patients, cet indice devrait s'améliorer après l'amorce du traitement, tandis que pour d'autres, l'augmentation des troubles comorbides serait à l'origine d'un indice fonctionnel moins bon. Ainsi, le traitement des patients présentant un indice fonctionnel ECOG égal ou supérieur à 2 doit être considéré au cas par cas par le clinicien traitant.</p>

Condition de remboursement	Justification
<p>3. Les patients ne se trouvent pas dans l'une des situations suivantes :</p> <p>3.1. traitement antérieur par des inhibiteurs de la PD-1 ou du PD-L1;</p> <p>3.2. métastases au cerveau non traitées et considérées comme évolutives;</p> <p>3.3. maladie auto-immune nécessitant un traitement;</p> <p>3.4. infection active nécessitant un traitement;</p> <p>3.5. traitement antérieur par l'idéalalisib.</p>	<p>La revue de l'ACMTS n'a pas permis de repérer des données probantes montrant le bénéfice thérapeutique du cémiplimab chez les patients atteints d'un CBCLa se trouvant dans les situations énumérées.</p> <p>Comme il est indiqué dans la monographie du produit approuvée par Santé Canada, le traitement chez un patient ayant reçu l'idéalalisib peut provoquer une stomatite ou des réactions cutanées graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique.</p>
<b>Renouveau</b>	
<p>4. Le renouvellement du cémiplimab repose sur tous les critères suivants :</p> <p>4.1. la réponse au traitement fait l'objet d'une évaluation clinique toutes les six à huit semaines, et des épreuves d'imagerie sont effectuées à la discrétion du clinicien traitant;</p> <p>4.2. des mesures plus subjectives sont également évaluées, dont le maintien ou l'amélioration de la QVLS, les symptômes liés au cancer et l'état fonctionnel, de même que les changements relatifs à la défiguration;</p> <p>4.3. la durée maximale du traitement est de 93 semaines.</p>	<p>Dans l'essai 1620, les patients présentant des lésions mesurables radiologiquement sont évalués toutes les 9 semaines (du cycle 1 au cycle 5) et toutes les 12 semaines (du cycle 6 au cycle 9) selon les critères RECIST 1.1.</p> <p>Les patients ne présentant que des lésions visibles sont évalués par des clichés numériques, et un score de réponse clinique est attribué selon les critères bidimensionnels modifiés de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Chez les patients présentant des lésions qui sont à la fois mesurables visiblement par clichés numériques et mesurables radiologiquement selon les critères RECIST 1.1, des critères de pointage composites sont utilisés.</p> <p>On sait que dans les cas de CBCLa, les évaluations cliniques et les épreuves d'imagerie sont effectuées moins souvent dans la pratique clinique canadienne que dans les essais cliniques. Ainsi, l'évaluation clinique des patients recevant le cémiplimab doit s'effectuer toutes les six à huit semaines ou suivre les normes de pratique locales, et les épreuves d'imagerie s'effectuent à la discrétion du clinicien traitant.</p> <p>Dans l'essai 1620, le traitement par le cémiplimab se poursuit jusqu'à ce qu'il y ait des signes de progression symptomatique de la maladie (augmentation de la taille ou extension des lésions) ou des effets toxiques inacceptables, ou que la période de traitement de 93 semaines soit terminée, même s'il y a des reports de dose.</p>
<b>Prescription</b>	
<p>5. Le cémiplimab n'est prescrit que par un oncologue ou un médecin associé à l'équipe de soins possédant une expertise dans les traitements anticancéreux et la prise en charge des effets toxiques.</p>	<p>Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.</p>

Condition de remboursement	Justification
<b>Prix</b>	
6. Une réduction du prix.	<p>À la lumière d'une nouvelle analyse exploratoire de l'ACMTS, le RCED du cémipimab par rapport au TSO est de 2 259 421 \$. L'ACMTS fait remarquer que cette analyse exploratoire sous-estime probablement le véritable RCED.</p> <p>Une réduction du prix d'au moins 97 % serait nécessaire pour que le RCED du cémipimab soit en deçà du seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au TSO.</p>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CBCIa = carcinome basocellulaire localement avancé; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IHH = inhibiteur de la voie Hedgehog; PD-1 = protéine 1 de mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand de la protéine 1 de mort cellulaire programmée; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RECIST 1.1 = critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides version 1.1; TSO = traitement symptomatique optimal

## Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CEEP et les régimes, sont résumés dans le [tableau 2](#).

**Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CEEP**

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1.1	<p>L'admissibilité au cémipimab repose sur la question de savoir si l'on juge que le CBCIa est inopérable ou ne se prête pas à la radiothérapie. Les cliniciens experts indiquent qu'il se peut que les médecins en milieu communautaire ne connaissent pas les indications ou des contreindications relatives à l'intervention chirurgicale et à la radiothérapie chez les patients atteints d'un CBCIa. Par conséquent, l'admissibilité à ces interventions doit être déterminée par un comité multidisciplinaire des thérapies du cancer.</p> <p>Dans l'essai 1620, la radiothérapie focale palliative est permise pour assurer un contrôle local de la tumeur si le patient suit le traitement depuis 24 semaines.</p>
4.3	<p>Dans l'essai 1620, les patients présentant une réponse complète confirmée après au moins 48 semaines de traitement peuvent arrêter le traitement par le cémipimab. D'autres facteurs cliniques pourraient être pris en considération chez ces patients avant d'arrêter le traitement; par conséquent, l'arrêt du cémipimab dans cette situation clinique devrait s'effectuer à la discrétion du clinicien traitant.</p> <p>Dans l'essai 1620, les patients peuvent recevoir un retraitement par le cémipimab s'ils connaissent une progression de la maladie après avoir terminé les 93 semaines de traitement initial, et que cette récurrence survient au cours des sept premières consultations de suivi, qui ont lieu tous les 28 jours, et en l'absence de tout traitement anticancéreux à action générale. Le principe oncologique et l'expérience concernant d'autres immunothérapies montrent que les patients présentant une récurrence plus de six mois après la fin du traitement peuvent également tirer profit d'un retraitement. Par conséquent, chez les patients qui subissent une récurrence du cancer après avoir terminé les 93 semaines de traitement initial par le cémipimab et en l'absence de tout traitement anticancéreux à action générale, il serait acceptable d'offrir un retraitement par le cémipimab pendant 48 semaines supplémentaires.</p>

CBCIa = carcinome basocellulaire localement avancé

## Points de discussion

- Moins de 1 % des patients atteints de CBC sont présentement une forme avancée qui a évolué lentement dans les tissus profonds environnants, faisant en sorte que l'intervention chirurgicale et la radiothérapie à visée curative ne sont pas appropriées. Ces patients souffrent d'une morbidité physique importante associée à la douleur chronique et à la défiguration et d'effets négatifs sur le bien-être psychosocial. Le CEEP reconnaît le besoin important à combler en matière d'options thérapeutiques de référence de deuxième intention chez cette population rare de patients. Le traitement de première intention de référence chez les patients atteints d'un CBCla inopérable est l'administration d'un IHH. Lorsqu'ils deviennent intolérants à ce traitement ou connaissent une récurrence de la maladie, la seule option thérapeutique offerte à l'heure actuelle est le TSO.
- Bien que le CEEP reconnaisse que l'essai 1620 ne satisfait pas son critère d'évaluation principal (TRO), il partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les réponses observées sont d'importance clinique et durables chez les patients traités en contexte de deuxième intention. Il note les limites relatives aux données probantes non comparatives, mais tient compte également de la rareté de cette affection et de la morbidité physique et psychosociale qui y est associée.
- La QVLS est un critère d'évaluation important aux yeux des patients et l'essai 1620 la mesure à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30) et du questionnaire Skindex-16, un outil propre à la dermatologie. Pour ce qui est du questionnaire EORTC QLQ-C30, les variations des scores au fil du temps concernant l'état de santé général, l'échelle de la QVLS et les échelles fonctionnelles et symptomatiques (sauf la fatigue) ne dépassent à aucun moment d'évaluation la différence minimale importante (DMI) prédéfinie; pour ce qui est du questionnaire Skindex-16, les scores des échelles symptomatiques et fonctionnelles demeurent stables ou montrent une amélioration (fonctionnement émotionnel) supérieure à la DMI à la fin de l'essai. Le CEEP se penche sur les limites des données relatives à la QVLS, y compris la nature descriptive des analyses, le nombre décroissant de patients évalués au fil des moments d'évaluation et le risque de biais à l'avantage du cémiplimab en raison du mode ouvert de l'essai. Toutefois, malgré ces limites, il est d'avis que d'après les données disponibles, de multiples mesures de la qualité de vie sont au moins maintenues chez les patients traités par le cémiplimab.
- Le CEEP considère que le profil d'innocuité du cémiplimab dans l'essai 1620 concorde avec le profil connu pour d'autres affections. Les cliniciens sont expérimentés dans la prise en charge des EI associés à l'immunothérapie et le CEEP est d'avis que la plupart des effets toxiques peuvent être traités de manière efficace dans la pratique clinique par l'intermédiaire d'une prise en charge des symptômes et d'un traitement de soutien appropriés. Les patients qui ont déjà été traités par le cémiplimab indiquent que les effets secondaires sont gérables, et les cliniciens expérimentés dans l'administration de ce médicament mentionnent qu'il est bien toléré.

## Contexte

Le cémiplimab est approuvé par Santé Canada dans le traitement du CBCla chez le patient ayant déjà reçu un IHH. La demande de remboursement du promoteur concernant le cémiplimab est en conformité avec cette indication. Le cémiplimab est administré à la

dose de 350 mg par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes, toutes les trois semaines jusqu'à ce qu'il y ait progression symptomatique de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables.

Le cémiplimab, un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG4 (immunoglobuline G4), se lie à la PD-1, un récepteur, bloquant ainsi son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. L'action inhibitrice du cémiplimab sur la PD-1 s'oppose à l'inhibition de la réponse immunitaire, dont la réponse immunitaire antitumorale des lymphocytes T.

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue portant sur un essai non randomisé de phase II, multicentrique, à un seul groupe de traitement et mené en mode ouvert (essai 1620, cohorte CBCla);
- les commentaires de patients recueillis par deux groupes de patients : la Fondation sauve ta peau (FSTP) et le Réseau mélanome Canada (RMC);
- 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 de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CBCla;
- les observations présentées par un groupe de cliniciens : Santé Ontario (Action cancer Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins du présent examen.

### Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients ont fourni des commentaires dans le cadre de la présente demande : la FSTP et le RMC. La FSTP a recueilli des renseignements provenant de sondages en ligne, de tables rondes virtuelles réunissant des patients et de conversations individuelles effectués au cours des six mois précédant l'examen. L'ensemble des 23 patients consultés (femmes : n = 20; hommes : n = 3) ont reçu un diagnostic de CBC et 5 patients ont déjà été traités par le cémiplimab. On ne sait pas si ces patients ont déjà été traités par un IHH avant de recevoir le cémiplimab. Au total, 19 des 23 répondants sont du Canada, la plupart de l'Ontario. Les commentaires du RMC proviennent d'un sondage en ligne mené auprès de 62 patients (femmes : n = 44; hommes : n = 18) et de 45 aidants. Tous les patients, sauf un, sont du Canada, la moitié d'entre eux vivant dans la province de l'Ontario.

Seulement un patient mentionne avoir déjà reçu le cémiplimab pour traiter la maladie au stade métastatique; aucun des patients n'a déjà été traité par un IHH.

Dans les deux sondages, les patients mettent en évidence les aspects négatifs du CBC et de son traitement, dont la défiguration, les cicatrices et les problèmes d'estime de soi qui y sont associés. La douleur causée par les lésions et l'anxiété liée à la hantise de voir apparaître une récurrence de la maladie sont d'autres préoccupations importantes mentionnées par les patients. Dans le sondage du RMC, les aidants expriment le fait que cette maladie cause beaucoup de stress émotionnel, car ils sont témoins de la souffrance de leur proche. Les patients souhaitent avoir recours à moins de séances de radiothérapie et d'interventions chirurgicales qui entraînent une défiguration et à un meilleur accès à des traitements près de chez eux et de leur réseau de soutien. Les répondants de la FSTP qui ont déjà été traités par le cémiplimab indiquent que les effets secondaires sont gérables, et que les bénéfices l'emportent sur les effets secondaires. Des cinq patients qui ont déjà été traités par le cémiplimab, deux n'ont ressenti aucun effet secondaire, deux ont manifesté de la fatigue et un seul a présenté une éruption cutanée. Le seul patient du RMC qui a déjà été traité par le cémiplimab indique que le fait d'avoir pu choisir le traitement valait la peine d'en subir les effets secondaires, qui étaient des problèmes hépatiques et des symptômes d'allure grippale.

Les patients indiquent qu'il n'existe aucune autre option thérapeutique à ce stade de la maladie et qu'il est nécessaire de pouvoir avoir accès à de nouveaux traitements pour éliminer la maladie et prévenir la récurrence. Le sondage du RMC fait ressortir que le diagnostic précoce, l'accès à des spécialistes et les interventions moins effractives sont des aspects importants pour les patients et des aidants.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Deux cliniciens experts spécialistes du diagnostic et de la prise en charge du CBCla soulignent l'absence d'options thérapeutiques pour les patients atteints d'un CBCla chez qui le traitement par un IHH a échoué, surtout si la réponse à ce traitement est faible et si les patients ne peuvent en tolérer les effets secondaires. L'admissibilité au traitement repose sur la question de savoir si l'on juge que le CBCla est inopérable ou ne se prête pas à la radiothérapie, ce qui peut être incertain; par conséquent, les cliniciens experts suggèrent que l'admissibilité de la tumeur soit déterminée par un comité multidisciplinaire des thérapies du cancer. Le traitement vise principalement à réduire la taille de la tumeur et à améliorer la QVLS des patients atteints d'un CBCla. La QVLS est extrêmement importante chez cette population de patients étant donné que cette maladie entraîne une défiguration. Le traitement serait généralement abandonné à la suite d'une progression de la maladie (augmentation de la taille ou extension des lésions), d'effets secondaires graves ou intolérables ou d'une absence de réponse après une durée suffisante de traitement (établie à de quatre à six mois). Le traitement par le cémiplimab serait amorcé par un oncologue ou un médecin associé à l'équipe de soins possédant une expertise dans les traitements anticancéreux et la prise en charge des effets toxiques.

### Groupes de cliniciens

Un groupe de cliniciens, Santé Ontario (Action cancer Ontario), a fourni des observations dans le cadre de cet examen. Aucun point de vue majeur contraire à ceux fournis par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS n'est présenté. Santé Ontario confirme l'absence d'options pour les patients atteints d'un CBCla chez qui le traitement par un IHH a échoué

et l'importance des critères d'évaluations de la QVLS liés particulièrement aux lésions défigurantes et aux cicatrices chirurgicales.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes publics d'assurance médicaments ont soulevé des questions à traiter liées à la mise en œuvre dans les provinces et territoires. Ces questions touchent les thèmes suivants : comparateurs pertinents, amorce et prescription du traitement, généralisabilité des résultats cliniques et prestation de soins. Après un examen des données probantes de l'essai 1620 et d'autres considérations d'ordre clinique, y compris les commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le CEEP a formulé les réponses suivantes aux questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments, présentées au [tableau 3](#).

**Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
L'essai pivot soumis à l'examen ne comporte aucun comparateur. Le traitement habituel dans ce contexte est le TSO. La chimiothérapie par le carboplatine et le paclitaxel peut être administrée à l'occasion en cas de progression de la maladie pendant le traitement par un IHH utilisé contre un CBC au stade avancé (qui ne se prête pas aux traitements localisés).	Le CEEP reconnaît que l'absence d'un comparateur constitue une limite de l'essai 1620; toutefois, il n'existe actuellement aucun traitement de deuxième intention de référence pour les patients atteints d'un CBCla qui ont déjà été traités par un IHH et dont le traitement a échoué ou qui sont intolérants aux IHH.
<b>Amorce du traitement</b>	
Le protocole du traitement comprend un retraitement de quatre cycles supplémentaires chez les patients qui ont reçu neuf cycles sans qu'il y ait progression de la maladie.  Les patients qui ont reçu neuf cycles, mais qui connaissent par la suite une progression de la maladie pendant qu'ils ne suivent aucun traitement devraient-ils être admissibles à un retraitement?	Dans l'essai 1620, les patients sont autorisés à recevoir un retraitement par le cémipimab s'ils connaissent une progression de la maladie après avoir terminé les 93 semaines de traitement initial et que cette récurrence survient au cours des sept premières consultations de suivi, qui ont lieu tous les 28 jours. Les principes oncologiques et l'expérience acquise d'autres immunothérapies montrent que les patients présentant une récurrence plus de six mois après la fin du traitement peuvent également tirer profit d'un retraitement. Par conséquent, chez les patients qui subissent une récurrence du cancer après avoir terminé les 93 semaines de traitement initial par le cémipimab, il serait acceptable d'offrir un retraitement par le cémipimab pendant 48 semaines supplémentaires.
Les patients doivent avoir déjà été traités par un IHH comme le vismodégib ou le sonidégib. Le vismodégib est remboursé dans la plupart des provinces et territoires canadiens, tandis que le sonidégib ne l'est pas du tout, car le PPEA de l'ACMTS ne recommande pas son remboursement.	Le CEEP reconnaît que seul le vismodégib est remboursé dans la plupart des provinces et territoires au Canada, mais des patients peuvent avoir eu accès au sonidégib par l'intermédiaire d'essais cliniques ou l'avoir payé de leur poche. Le CEEP est d'avis que les patients qui ont déjà été traités par l'un ou l'autre de ces IHH devraient être admissibles au cémipimab.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Prescription</b>	
<p>En général, la dose de départ du cémiplimab est de 350 mg, administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines.</p> <p>Quelle est la durée maximale du traitement? Le traitement devrait-il cesser après 93 semaines ou pourrait-il se poursuivre jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables?</p>	<p>L'essai 1620 ne fournit aucune donnée sur le traitement des patients au-delà du schéma thérapeutique de 93 semaines. En l'absence de telles données, le CEEP est d'avis que les patients devraient être traités pendant une durée maximale de 93 semaines ou jusqu'à ce qu'il y ait progression symptomatique de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première éventualité.</p>
<p>Le cémiplimab est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre en ligne ou terminal stérile (pores de 0,2 à 5 µm). Les centres posséderont-ils le matériel approprié pour l'administration du cémiplimab?</p>	<p>Le CEEP reconnaît les exigences relatives à l'administration du cémiplimab.</p>
<b>Généralisabilité</b>	
<p>L'essai 1620 comprend des patients qui sont atteints d'un CBC métastatique, présentent une maladie qui n'est guère mieux que stable après neuf mois de traitement par un IHH et ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1.</p> <p>Les patients suivants devraient-ils être admissibles au traitement par le cémiplimab :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ceux atteints d'un CBC métastatique;</li> <li>• ceux présentant une maladie qui n'est guère mieux que stable après neuf mois de traitement par un IHH;</li> <li>• ceux qui ne peuvent tolérer le traitement par un IHH ou qui n'y sont pas admissibles;</li> <li>• ceux présentant un indice fonctionnel ECOG égal ou supérieur à 2?</li> </ul>	<p>La demande de remboursement du promoteur est en conformité avec l'indication approuvée par Santé Canada, qui ne vise que les patients atteints d'un CBCIa. Les patients atteints d'un CBC métastatique sont exclus de l'indication approuvée par Santé Canada en raison du faible nombre de patients et des résultats intermédiaires incomplets de l'essai 1620. Par conséquent, la recommandation du CEEP se limite à la population atteinte d'un CBCIa. Les résultats de cette cohorte de l'essai 1620 ne devraient pas être généralisés aux patients atteints d'un CBC métastatique.</p> <p>Le CEEP, à l'instar des cliniciens experts, estime que la plupart des cliniciens attendraient de trois à cinq mois pour qu'il y ait une réponse au traitement avant d'explorer d'autres options thérapeutiques chez les patients atteints d'un CBCIa; par conséquent, il serait acceptable d'offrir le cémiplimab aux patients qui ne montrent aucune réponse (maladie stable) après neuf mois de traitement par un IHH.</p> <p>Beaucoup de patients abandonnent le traitement par un IHH en raison des effets toxiques (p. ex., perturbations du goût, spasmes musculaires, alopécie, perte de poids et fatigue). Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les critères utilisés dans l'essai 1620 (tout EI de grade 3 ou 4 considéré comme étant lié à l'IHH, ou myalgie, dysgueusie, anorexie, nausée ou diarrhée de grade 2 chez les patients prenant un IHH depuis au moins trois mois) seraient des critères acceptables pour établir l'intolérance à un IHH.</p> <p>L'essai 1620 porte sur des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Il est reconnu que l'indice fonctionnel peut être lié au cancer sous-jacent; par conséquent, chez certains patients, cet indice devrait s'améliorer après l'amorce du traitement par le cémiplimab, tandis que chez d'autres, l'augmentation des troubles comorbides serait à l'origine d'un indice fonctionnel moins bon. Ainsi, le traitement des patients présentant un indice fonctionnel ECOG égal ou supérieur à 2 devrait être considéré au cas par cas par le clinicien traitant.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Prestation de soins</b>	
<p>Des réactions à médiation immunitaire graves peuvent être mortelles et surviennent généralement durant le traitement. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour limiter les complications qui peuvent mettre en danger la vie du patient.</p> <p>Si le cémiplimab devait être remboursé, un énoncé serait-il nécessaire pour assurer l'accès à un centre de traitement possédant une expertise dans la prise en charge de ces effets secondaires, s'ils devaient survenir?</p>	<p>Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts sur le fait que, dans le milieu de l'oncologie, on connaît bien l'utilisation des immunothérapies ainsi que les effets secondaires et les risques qui y sont associés. Le cémiplimab ne comporte aucune autre préoccupation en matière d'innocuité que celles que les centres de traitement (en milieu hospitalier ou ambulatoire) et les cliniciens prescripteurs connaissent bien et sont en mesure de prendre en charge.</p> <p>Le cémiplimab doit être administré dans des centres de cancérologie ou des centres supervisés par des médecins possédant les compétences nécessaires et dotés en personnel (infirmières de chimiothérapie, pharmaciens spécialisés en oncologie) pour administrer des traitements à action générale et prendre en charge les effets toxiques liés au traitement, particulièrement les réactions à médiation immunitaire, qui peuvent être graves, voire mortelles, et surviennent généralement durant le traitement.</p>
<p>Les flacons intacts et sans agent de conservation se gardent au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. L'utilisation d'un espace réfrigéré peut-elle être une source de préoccupation pour certaines pharmacies?</p>	<p>Le CEEP reconnaît que l'exigence d'un espace réfrigéré peut constituer un défi pour certaines pharmacies.</p>

CBC = carcinome basocellulaire; CBCla = carcinome basocellulaire localement avancé; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EI = événement indésirable; IHH = inhibiteur de la voie Hedgehog; PPEA = Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; TSO = traitement symptomatique optimal

## Données probantes cliniques

### Description de l'étude

La revue systématique porte sur un essai non randomisé de phase II, multicentrique, à un seul groupe de traitement et mené en mode ouvert (essai 1620, CBCla : N = 84). Cet essai vise principalement à déterminer l'efficacité du cémiplimab à atteindre une réponse tumorale objective chez deux cohortes de patients : ceux atteints d'un CBCla et ceux atteints d'un CBC métastatique.

Cet essai a recruté des patients atteints d'un CBCla ou d'un CBC métastatique qui ont déjà reçu un traitement par un IHH; toutefois, l'examen de l'ACMTS ne porte que sur la population présentant un CBCla, car l'indication approuvée par Santé Canada et la demande de remboursement soumise se limitent à cette population de patients.

Les patients de l'essai 1620 sont traités par le cémiplimab pendant 93 semaines ou jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables. La réponse tumorale est évaluée à l'aide d'un paramètre composite reposant sur les critères RECIST 1.1 pour les lésions évaluées par des données radiologiques et les critères modifiés de l'OMS pour les lésions visibles; les réponses sont déterminées par un examen central indépendant en insu.

La plupart des patients de l'essai atteints d'un CBCla sont des hommes (66,7 %) et de race blanche (67,9 %). Les lésions infiltrantes confirmées par un examen histologique représentent 8,3 % des cas de CBCla, tandis que la grande catégorie « autre » représente 66,7 % des lésions, la plupart (89,3 %) se trouvant dans la région de la tête ou du cou. L'âge moyen des patients atteints d'un CBCla est de 69,1 ans (écart type [ÉT] = 12,8). Le critère d'évaluation principal est le TRO évalué par un examen central indépendant en insu; les critères d'évaluation secondaires sont le TRO évalué par le chercheur, la DR, la SSP, la SG, le délai de réponse, le taux de maîtrise de la maladie et la QVLS.

L'essai 1620 est un essai non comparatif à un seul groupe de traitement; par conséquent, le critère d'évaluation principal repose sur le rejet de l'hypothèse nulle d'un TRO égal à un taux de réponse choisi qui n'est pas d'importance clinique. Dans le groupe du CBCla, l'hypothèse nulle est un TRO égal à 20 % et serait rejetée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % exclut la valeur de 20 %. Ce seuil a été choisi pour être en conformité avec ce qui a été jugé d'importance clinique dans les essais antérieurs menés sur des IHH dans le traitement du CBC avancé, bien que ces essais aient été menés en contexte de première intention. L'évaluation des critères d'évaluation secondaires est de nature descriptive.

L'analyse primaire de l'essai 1620 repose sur les données recueillies à la date limite du 17 février 2020; la durée moyenne du suivi des patients est alors de 13,53 mois et la durée moyenne du traitement par le cémplimab est de 52,80 semaines. Une mise à jour de l'analyse a été effectuée

; la durée moyenne du suivi est alors de

### Résultats relatifs aux critères d'évaluation

Le TRO au moment de l'analyse primaire est de 28,6 % (IC à 95 % de 19,2 % à 39,5 %), ce qui n'atteint pas le seuil prédéfini de 20 %, étant donné la limite inférieure de l'IC à 95 %. Au moment de la mise à jour de l'analyse, le seuil prédéfini est atteint, le TRO étant de 32,1 % (IC à 95 % de 22,4 % à 43,2 %). Au moment de l'analyse primaire, l'estimation médiane de Kaplan-Meier de la DR n'est pas atteinte chez les 24 patients qui présentent une réponse complète ou partielle. Les DR observées vont de 2,1 mois à plus de 21,4 mois, 79,2 % des patients qui ont répondu au traitement atteignant une DR supérieure à 6 mois et 45,8 % atteignant une DR supérieure à 12 mois.

Dans l'essai 1620, la QVLS est mesurée à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 et Skindex-16. Les variations au fil du temps concernant l'état de santé général et le score de la QVLS au questionnaire EORTC QLQ-C30 sont inférieures à l'estimation de la DMI de 5 points à 10 points tant pour l'analyse primaire que pour la mise à jour de l'analyse. L'analyse des échelles fonctionnelles et symptomatiques du questionnaire EORTC QLQ-C30 montre des scores qui concordent avec les résultats relatifs à l'échelle de l'état de santé général. Les échelles symptomatiques demeurent stables au fil du temps à l'exception de celle de la fatigue, qui montre une détérioration qui dépasse la DMI pour l'échelle de la fatigue aux cycles 7 et 9, bien que le nombre de patients soit réduit à ces moments d'évaluation. Une amélioration supérieure à la DMI de 10 points est atteinte pour l'échelle émotionnelle du questionnaire Skindex-16 au cycle 4 et se maintient jusqu'à la fin de l'essai, tandis que les résultats aux échelles symptomatiques et fonctionnelles demeurent stables au fil du temps.

Au moment de l'analyse primaire, 45,2 % des patients du groupe du CBCla ont connu un événement lié à la SSP, 39,3 % des patients ayant subi une progression de la maladie et 6,0 %

étant décédés. La durée médiane de la SSP est de 19,3 mois (IC à 95 % de 8,6 à impossible à estimer). Au moment de la mise à jour de l'analyse, [REDACTED]

Au moment de l'analyse primaire, le décès est survenu chez 11,9 % des patients et la SG médiane n'est pas atteinte. Au moment de la mise à jour de l'analyse, [REDACTED]

### Innocuité

Des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) sont survenus chez pratiquement tous les patients (97,6 % des patients au moment de l'analyse primaire et 98,8 % des patients au moment de la mise à jour de l'analyse). Des EI graves sont survenus chez 34,5 % des patients au moment de l'analyse primaire et 36,9 % des patients au moment de la mise à jour de l'analyse, tandis que des EIAT ont mené à l'arrêt du traitement chez respectivement 16,7 % et 17,9 % des patients. L'EIAT le plus fréquent ayant entraîné un report de la dose est la diarrhée chez 4,8 % de patients, suivie de l'augmentation de la créatinine sérique, de la fatigue et de l'infection urinaire, chacune survenue chez 3,6 % des patients. Des décès attribuables à des EIAT sont survenus chez 3,6 % des patients au moment de l'analyse primaire et 4,8 % des patients au moment de la mise à jour de l'analyse, qui comprennent un cas de cachexie, un cas de tumeur maligne au cerveau et un cas d'insuffisance rénale aigüe.

Des EI liés au système immunitaire sont survenus chez 56 % des patients au moment de l'analyse primaire et 58,3 % des patients au moment de la mise à jour de l'analyse. Ces pourcentages comprennent 11,9 % des patients ayant subi des EIAT de grade 3 ou plus, 9,5 % des patients ayant subi des EI graves liés au système immunitaire et 9,5 % des patients subissant un EI lié au système immunitaire entraînant l'arrêt du traitement. Des réactions liées à la perfusion sont survenues beaucoup moins souvent, chez seulement 1,2 % des patients. La fréquence des effets néfastes notables demeure inchangée au moment de la mise à jour de l'analyse.

### Évaluation critique

Les limites les plus remarquables de l'essai 1620 sont liées au devis ouvert et à la présence d'un seul groupe de traitement. Pour cette raison, il est impossible de tirer avec la moindre certitude des conclusions à propos de l'efficacité. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'accord sur l'utilisation d'un seuil de TRO d'importance clinique de 20 %, et ce seuil est conforme à ce qui est utilisé dans les essais antérieurs à un seul groupe menés chez des patients atteints d'un CBCLa. Le rejet de l'hypothèse nulle (TRO = 20 %) exige que la limite inférieure de l'IC à 95 % exclue la valeur de 20 %, et ce seuil n'est pas atteint au moment de l'analyse primaire (TRO = 28,6 %; IC à 95 % de 19,2 % à 39,5 %). En outre, deux patients ne respectent pas le critère d'inclusion relatif à la présence d'au moins une lésion mesurable. Ils ont tout de même été admis, ce qui, selon les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen, fausserait vraisemblablement les résultats en augmentant le TRO. Des écarts importants au protocole sont survenus chez 23,8 % de tous les patients du groupe du CBCLa de l'essai 1620, bien que les écarts observés soient jugés acceptables dans un essai clinique en oncologie mené en contexte de deuxième intention. Les écarts importants au protocole les plus fréquents sont liés à l'admission de patients malgré des écarts par rapport aux critères d'inclusion (15,5 %) et aux critères d'exclusion (3,6 %). Un nombre relativement élevé de patients ont abandonné l'essai pour d'autres motifs que la progression de la maladie ou le décès (19,0 % à la date limite de collecte des données de l'analyse primaire). Ces motifs sont les EI, la perte de vue au suivi, le non-respect du protocole, le retrait du consentement, la

décision du patient et la décision du promoteur. Dans le cas du non-respect du protocole et de la décision du promoteur, l'équipe d'examen de l'ACMTS ne croit pas qu'il s'agisse de motifs valables pour abandonner l'essai, et cela est susceptible de biaiser les résultats à l'avantage du cémipimab.

Selon le protocole de l'essai, pour que l'on considère qu'un patient montre une réponse complète ou partielle, cette réponse doit être confirmée au moins quatre semaines après la première réponse consignée. Si la réponse n'est pas confirmée, on indique que le patient présente une maladie stable. Le promoteur a présenté une analyse de sensibilité non prévue dans laquelle le seuil prédéfini du rejet de l'hypothèse nulle est atteint et qui comprend les réponses de deux patients chez qui les réponses initiales n'étaient pas confirmées au moment de l'analyse primaire. Les deux patients ont fini par obtenir une réponse confirmée; toutefois, ces résultats reposent sur une redéfinition ad hoc du critère d'évaluation principal qui est différente de la définition du protocole de l'essai. Il y a un risque accru d'erreur de type I, car cette analyse ne comporte aucun ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples; par conséquent, les résultats obtenus doivent être interprétés avec prudence. Le promoteur a également fourni les résultats d'une mise à jour de l'analyse non prévue [REDACTED] le TRO indiqué à cette date limite de collecte des données est de 32,1 % (IC à 95 % de 22,4 % à 43,2 %). Les mêmes limites concernant l'absence d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples et le risque accru d'erreur de type I s'appliquent à la mise à jour de l'analyse et des résultats.

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population de l'essai 1620 reflètent la population canadienne atteinte d'un CBCla. La posologie du cémipimab utilisée dans l'essai 1620 est en conformité avec celle approuvée par Santé Canada et celle observée dans la pratique clinique. Dans cet essai, le traitement par le cémipimab est administré jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables, jusqu'à concurrence de 93 semaines. Le protocole permet un retraitement chez les patients qui, après avoir terminé la série complète de traitements, connaissent une progression de la maladie au cours de la période de suivi. Le promoteur confirme qu'un patient a commencé un retraitement par le cémipimab. Étant donné le manque de données, on ne peut généraliser les données de l'essai à un traitement de plus de 93 semaines ni au contexte de retraitement chez les patients qui connaissent une progression de la maladie après avoir cessé la prise de cémipimab.

### Comparaisons indirectes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes comparatives indirectes aux fins du présent examen.

### Autres données probantes pertinentes

Nous n'avons pas trouvé de données probantes pertinentes aux fins du présent examen.

## Données probantes économiques

Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	Adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ayant déjà reçu un inhibiteur de la voie Hedgehog, conformément à la demande de remboursement
Traitement	Cémiplimab
Prix indiqué	Cémiplimab, flacon de 350 mg : 8 200 \$
Cout du traitement	Le cout du cémiplimab est de 10 933 \$ par 28 jours.
Comparateur	TSO en contexte de soins palliatifs (aucun traitement actif, radiothérapie à visée palliative, traitement des plaies et consultations médicales)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (35 ans)
Principales sources de données	L'efficacité clinique chez les patients recevant le cémiplimab est modélisée à l'aide des données sur la SG et la SSP de l'essai 1620. L'efficacité clinique chez les patients recevant le TSO est modélisée à l'aide des données sur la SG tirées de Cowey et coll. (2021).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'existe aucune donnée probante directe ou indirecte qui compare le cémiplimab au TSO, et les données probantes tirées de l'essai à un seul groupe mené sur le cémiplimab sont associées à des limites importantes. Par conséquent, l'efficacité du cémiplimab est très incertaine, et l'efficacité relative par rapport au TSO demeure inconnue.</li> <li>• Le modèle du promoteur suppose que tous les patients qui reçoivent le cémiplimab commencent le traitement avant qu'il y ait progression de la maladie et que tous les patients qui reçoivent le TSO le commencent après qu'il y ait progression de la maladie. Dans l'essai, la progression est définie comme étant une « maladie récidivante ou évolutive », ce qui peut survenir même dans une cohorte non traitée. Cette structure du modèle surestime le bénéfice du cémiplimab pour deux raisons. Premièrement, elle suppose que le bénéfice du traitement par le cémiplimab est immédiat chez tous les patients, bien que le taux de réponse dans l'essai ne soit que de 32 % et qu'aucun patient n'ait répondu au traitement avant deux mois. Deuxièmement, la définition de « progression » de l'essai comprend les patients présentant de nouvelles lésions ou des lésions dont la taille a augmenté. L'hypothèse selon laquelle tous les patients recevant le TSO obtiennent les mêmes résultats que ces patients au début de la modélisation est inappropriée.</li> <li>• Le choix des fonctions de survie paramétriques du promoteur surestime le bénéfice relatif à la survie et le retard de la progression associés au cémiplimab lorsque l'on effectue une extrapolation au-delà de la période de l'essai. Le promoteur suppose que le cémiplimab procure un bénéfice relatif à la survie par rapport au TSO (4,42 AV supplémentaires), ce que les cliniciens experts ne présument pas.</li> <li>• Le promoteur surestime l'utilisation des ressources par les patients recevant le TSO (consultations en dermatologie, en médecine générale et en oncologie) par rapport à ceux qui reçoivent le cémiplimab.</li> <li>• Le promoteur sous-estime la fréquence des changements de pansements chez les patients traités par le cémiplimab; il sous-estime ainsi les couts pour ces patients.</li> <li>• Les valeurs de désutilité associées aux EI sont appliquées, à tort, sous la forme d'un coefficient multiplicateur ponctuel pour la durée d'un cycle plutôt que pour la durée totale du traitement.</li> </ul>

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Étant donné la structure très incertaine du modèle et l'absence de données cliniques fiables pour établir l'efficacité comparative, l'ACMTS n'a pas pu dériver une estimation du scénario de référence. Elle a plutôt réalisé une nouvelle analyse exploratoire qui utilise une fonction paramétrique de Weibull pour extrapoler la SG, suppose une SG semblable pour les deux traitements, utilise une fonction paramétrique gamma pour extrapoler la SSP, ajuste la fréquence des consultations médicales après la progression de la maladie, augmente la fréquence des changements de pansements en fonction des taux de réponse objective de l'essai clinique et applique des valeurs de désutilité associées aux EI annuellement pour la durée totale du traitement.</li> <li>La nouvelle analyse exploratoire de l'ACMTS révèle que le cémiplimab est associé à un RCED de 2 259 421 \$ l'AVAQ et que la probabilité qu'il soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0 %. Une réduction du prix de 97 % est nécessaire pour qu'il soit rentable à ce seuil. Étant donné que l'ACMTS n'a pu modifier la structure du modèle, ces résultats reposent sur l'hypothèse selon laquelle le traitement par le cémiplimab procure un bénéfice à tous les patients qui le reçoivent; il s'agit donc probablement d'une sous-estimation du véritable RCED.</li> <li>Une analyse de scénario a été réalisée pour évaluer l'incertitude des valeurs d'utilité de l'état après la progression, ce qui fait grimper le RCED à 3 331 586 \$ l'AVAQ.</li> </ul>

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; EI = évènement indésirable; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TSO = traitement symptomatique optimal

## Impact budgétaire

La nouvelle analyse de l'ACMTS augmente les parts de marché du cémiplimab et applique la durée moyenne du traitement pour calculer les couts. Dans le scénario de référence de l'ACMTS, on s'attend à ce que l'impact budgétaire soit de 6 481 980 \$ la première année, de 13 433 342 \$ la deuxième année et de 20 290 516 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 40 205 838 \$. L'ACMTS juge que l'impact budgétaire du cémiplimab est sensible aux parts de marché et à l'admissibilité médicale. Cet impact budgétaire suppose également qu'il n'y a aucun retraitement.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> 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<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion :** Le 12 janvier 2022

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.