

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Cémiplimab (Libtayo)

Indication : Dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant PD-L1 (score de proportion tumorale de 50 % ou plus), selon un test validé, sans aberration des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, chez l'adulte ayant une maladie localement avancée qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale ou à la chimioradiothérapie définitive ou ayant une maladie métastatique.

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, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

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

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

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant le ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée (PD-L1), avec un score de proportion tumorale de 50 % ou plus, selon un test validé, sans mutations conductrices dans les gènes codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*), la kinase du lymphome anaplasique (gène *ALK*) ou la protéine ROS1 (gène *ROS1*), chez l'adulte ayant une maladie localement avancée qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale ou à la chimioradiothérapie définitive ou ayant une maladie métastatique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Libtayo ne doit être remboursé que dans le traitement du CPNPC métastatique ou localement avancé lorsqu'un traitement par résection chirurgicale ou chimioradiothérapie n'est pas possible, chez les patients dont la tumeur présente de forts taux de PD-L1, sans aberration des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de maladie avancée ou métastatique.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Libtayo doit être prescrit par un clinicien possédant une expertise et une expérience du traitement du CPNPC, et le traitement doit être supervisé et administré en consultation externe dans une clinique oncologique spécialisée. Le prix de Libtayo doit être négocié afin que le coût du traitement ne dépasse pas celui du traitement par le pembrolizumab.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique démontrent que le traitement par Libtayo améliore la survie comparativement à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine.
- Libtayo répond aux besoins des patients en ce qu'il améliore la survie et s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Libtayo ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité détermine que les données probantes ne sont pas suffisantes pour justifier un surcoût pour Libtayo par rapport au pembrolizumab pour la durée du traitement.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Libtayo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 13 millions de dollars sur les trois prochaines années; le véritable impact budgétaire est cependant incertain.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules?

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué, et la première cause de décès par cancer au Canada. On estime qu'il y a eu en 2021 29 600 diagnostics de cancer du poumon et 21 000 décès attribuables à cette maladie. Environ 19 % des patients recevant un diagnostic de cancer du poumon sont toujours en vie après cinq ans. Le CPNPC représente environ 85 % des cas de cancer du poumon au pays.

Besoins non comblés en contexte de cancer du poumon non à petites cellules

Les patients ne répondent pas tous aux traitements de première intention actuellement offerts contre le CPNPC, et la plupart connaîtront une progression de la maladie.

Combien coute Libtayo?

On s'attend à ce que le traitement par Libtayo coute mensuellement environ 11 956 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du cémipimab dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant le ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée (PD-L1), avec un score de proportion tumorale (SPT) de 50 % ou plus, selon un test validé, sans aberration des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, chez l'adulte ayant une maladie localement avancée qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale ou à la chimioradiothérapie définitive ou ayant une maladie métastatique, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Des données probantes issues d'un essai clinique randomisé (ECR) ouvert de phase III démontrent que le traitement par le cémipimab en monothérapie est associé à un bénéfice clinique supérieur à celui du doublet de chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints de CPNPC de stades IIIB, IIIC ou IV qui n'étaient pas admissibles à une chimioradiothérapie définitive, chez qui au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, sans aberration des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, et n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de maladie avancée. L'essai EMPOWER-Lung 1 (N = 710) montre que le traitement par le cémipimab en monothérapie est associé à une amélioration statistiquement significative d'importance clinique de la survie globale (SG) par rapport à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine au choix du chercheur (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,68; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,53 à 0,87; P = 0,0022). Les résultats concernant la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de réponse (DR) vont dans le même sens. On ne peut tirer de conclusions quant aux critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), étant donné le devis ouvert de l'essai, l'absence d'analyse statistique et les petites tailles d'échantillon aux moments d'évaluation ultérieurs, mais les résultats laissent entendre que la QVLS pourrait être préservée ou améliorée avec le cémipimab en monothérapie, et qu'elle ne serait pas pire que celle associée à la chimiothérapie. Les résultats issus de l'essai EMPOWER-Lung 1 concernant les événements indésirables (EI) indiquent que le cémipimab est généralement bien toléré, et le CEEP estime que les EI sont maîtrisables. De façon générale, le cémipimab en monothérapie répond à certains des besoins soulevés par les patients, en ce qu'il prolonge la survie par rapport à la chimiothérapie, qu'il n'entraîne vraisemblablement pas d'effet néfaste sur la QVLS par rapport à la chimiothérapie, a un profil d'effets secondaires maîtrisables, et pourrait faciliter l'accès à l'immunothérapie en milieu rural.

Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts pour dire que, à l'échelle individuelle, la chimiothérapie seule n'est pas un comparateur pertinent pour le cémipimab, étant donné que les patients ne reçoivent habituellement la chimiothérapie en première intention que s'ils sont inadmissibles à l'immunothérapie. On ne peut tirer de conclusions sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du cémipimab en monothérapie et de [REDACTED] à partir d'une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur, étant donné l'importante hétérogénéité entre les populations des essais. S'appuyant sur les résultats de l'essai EMPOWER-Lung 1 et sur la similitude entre les mécanismes d'action du cémipimab et du pembrolizumab, le CEEP convient avec les cliniciens experts et les patients que le

cémiplimab en monothérapie a vraisemblablement une efficacité et une innocuité semblables à celles du pembrolizumab en monothérapie.

D'après le prix soumis par le promoteur pour le cémiplimab et les prix accessibles au public pour le pembrolizumab, le cémiplimab serait plus cher que le pembrolizumab, pour une efficacité semblable, d'après l'évaluation économique. Comme on considère que les deux traitements ont une efficacité semblable, le coût total du traitement par le cémiplimab ne devrait pas dépasser celui du traitement par le pembrolizumab.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le cémiplimab n'est remboursé que chez des patients adultes répondant à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. CPNPC de stade IV n'ayant jamais été traité, ou CPNPC de stade IIIB ou IIIC, non admissible à un traitement curatif;</p> <p>1.2. forte expression de PD-L1 (SPT \geq 50 %);</p> <p>1.3. bon indice fonctionnel.</p>	<p>Les patients participant à l'essai EMPOWER-Lung 1 avaient ces caractéristiques, outre que seuls les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 étaient admis.</p>	<p>Les patients dont la maladie progresse au moins 6 mois après la dernière dose de chimiothérapie ou d'immunothérapie adjuvante ou néoadjuvante devraient être admissibles au traitement par le cémiplimab.</p> <p>Le CEEP et les cliniciens experts s'entendent pour dire que les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient être pris en considération, comme des données montrent que d'autres traitements comme la chimiothérapie peuvent être efficaces chez ces patients.</p>
<p>2. Les patients ne correspondent pas aux caractéristiques suivantes :</p> <p>2.1. tumeur présentant une aberration des gènes <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i>;</p> <p>2.2. contraindication à l'immunothérapie;</p> <p>2.3. métastases au SNC non maîtrisées et symptomatiques.</p>	<p>On ne dispose pas de données probantes appuyant le bienfait du traitement par le cémiplimab chez les patients correspondant à ces caractéristiques, comme ils étaient exclus de l'essai EMPOWER-Lung 1.</p>	<p>Même si les personnes n'ayant jamais fumé sont exclues de l'essai EMPOWER-Lung 1, le CEEP estime qu'elles ne devraient pas être exclues du traitement par le cémiplimab.</p> <p>L'imagerie du SNC ne devrait pas être obligatoire sauf en présence de métastases symptomatiques au SNC.</p>
Renouveau		
<p>3. Le remboursement du cémiplimab est renouvelé chez les patients ayant une réponse continue confirmée au traitement, c'est-à-dire l'absence de progression de la maladie.</p> <p>3.1. L'examen en vue du renouvellement se fonde sur une évaluation clinique et radiographique effectuée tous les trois ou quatre mois.</p>	<p>Dans la pratique clinique, la réponse au traitement est évaluée par un examen clinique à chaque visite et par une évaluation radiologique environ tous les trois ou quatre mois. Cette pratique concorde avec la fréquence des évaluations radiographiques dans l'essai EMPOWER-Lung 1, qui étaient réalisées toutes les neuf semaines (trois cycles), jusqu'à la progression de la maladie.</p>	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
4. Le traitement par le cémiplimab est remboursé pendant un maximum de 108 semaines.	Il n'y a pas de données probantes confirmant que le cémiplimab procure des bienfaits pour les patients après plus de 108 semaines de traitement. Les patients du groupe cémiplimab de l'essai EMPOWER-Lung 1 ont reçu une monothérapie par le cémiplimab pendant un maximum de 108 semaines (36 cycles).	Les patients ayant reçu deux ans de traitement par le cémiplimab dont la maladie progresse après la fin du traitement devraient être admissibles à un nouveau traitement d'une durée maximale de 17 cycles (un an). De plus, les patients qui abandonnent le traitement avant la fin en raison d'effets toxiques peuvent reprendre le traitement pourvu que les effets soient résorbés.
Prescription		
5. Le traitement est prescrit par des cliniciens ayant de l'expérience et une expertise dans le traitement du CPNPC. Le traitement est supervisé et administré en consultation externe dans une clinique d'oncologie ayant une expertise dans l'administration de traitements à action générale et dans la prise en charge des effets secondaires à une immunothérapie.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes pour qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
Prix		
6. Le prix du cémiplimab doit être négocié de manière à ce que le coût du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par le pembrolizumab.	Aucune donnée probante ne semble indiquer que le traitement par le cémiplimab procurerait un bénéfice supérieur à celui du traitement par le pembrolizumab dans cette indication.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption du cémiplimab est abordée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur 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.	—

CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1 = ligand 1 de la protéine à mort cellulaire programmée; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Les patients s'attendent à ce que l'utilisation d'une dose fixe offre une souplesse accrue et permette l'administration du cémiplimab hors des grands centres, et à ce que le cémiplimab présente ainsi un avantage par rapport au pembrolizumab, qui repose sur une posologie en fonction du poids jusqu'à concurrence d'une dose fixe. Dans cette optique, le

Comité mentionne qu'on ignore s'il existe un besoin non comblé d'immunothérapie offerte dans des centres plus petits chez cette population, étant donné les dispositions en place pour l'offre de pembrolizumab dans ces centres.

- Bien qu'il ne soit pas certain que le cémiplimab en monothérapie vienne combler des besoins non comblés chez cette population, ce traitement offrirait une option de traitement supplémentaire qui pourrait réduire les pertes de médicaments si une dose fixe était utilisée.
- L'ajout d'une chimiothérapie au cémiplimab en cas de progression de la maladie ne devrait pas être remboursé, étant donné le manque de données probantes appuyant cette pratique.
- Comme le cémiplimab en monothérapie a probablement un mécanisme d'action, une efficacité et une innocuité semblables à ceux du pembrolizumab en monothérapie, les patients présentant une hypersensibilité à un de ces agents devraient pouvoir passer à l'autre. On s'attend à ce que les cas d'hypersensibilité au cémiplimab ou au pembrolizumab soient rares.

Contexte

Le cancer du poumon représente le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, ainsi que la principale cause de décès par cancer au Canada. Le tabagisme, y compris l'exposition à la fumée secondaire, demeure la première cause de cancer du poumon. Les symptômes les plus courants sont la toux, la dyspnée, l'hémoptysie et les douleurs thoraciques, ainsi que les symptômes systémiques comme la fatigue et la perte de poids. Le CPNPC est le type histologique le plus répandu : il représente 85 % des cas. La survie globale (SG) des patients atteints de CPNPC varie selon le stade de la maladie. Le taux de survie à cinq ans est de 13 à 36 % chez les patients atteints d'une maladie de stade III, et de seulement 10 % chez ceux ayant une maladie de stade IV. La majorité des patients atteints de CPNPC ont une maladie avancée ou métastatique au moment du diagnostic. L'objectif du traitement n'est alors pas curatif, et vise plutôt à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie, à retarder la progression de la maladie et à prolonger la SG. Les décisions thérapeutiques sont guidées par les caractéristiques du patient, dont l'âge, par les caractéristiques de la maladie, par l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), par le stade de la tumeur ainsi que par la présence d'altérations génétiques conductrices, notamment une délétion dans l'exon 19 ou la mutation L858R à l'exon 21 dans le gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*), une translocation dans le gène codant pour la kinase du lymphome anaplasique (gène *ALK*) ou un réarrangement du gène codant pour la protéine ROS1 (gène *ROS1*). Cependant, on détecte des altérations génétiques chez une petite fraction des patients. Jusqu'à récemment, les patients atteints de CPNPC avancé ou métastatique non porteur de mutations conductrices qu'on pourrait cibler recevaient une polychimiothérapie; or, la chimiothérapie seule a été largement remplacée par l'immunothérapie par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire ciblant la protéine à mort cellulaire programmée (PD1) et PD-L1 (en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie). Le pembrolizumab est à l'heure actuelle le seul agent d'immunothérapie remboursé en monothérapie dans ce contexte.

Le cémiplimab a été autorisé par Santé Canada dans le traitement de première intention du CPNPC exprimant PD-L1 dans au moins 50 % des cellules tumorales (SPT de 50 % ou plus), selon un test validé, sans aberration des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, chez l'adulte

ayant une maladie localement avancée qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale ou à la chimioradiothérapie définitive ou ayant une maladie métastatique. Le cémiplimab est un inhibiteur de points de contrôle immunitaires ciblant PD-1. Il est offert en solution concentrée (50 mg/ml) à diluer, dans des formats de 250 mg/5 ml et de 350 mg/7 ml. La dose recommandée est de 350 mg toutes les trois semaines par perfusion intraveineuse sur 30 minutes.

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 ECR mené chez des patients atteints de CPNPC avancé ou métastatique n'ayant jamais reçu de traitement, chez qui au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, en l'absence d'aberration des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*;
- une CTI présentée par le promoteur, qui évalue l'efficacité et l'innocuité comparatives du cémiplimab [REDACTED] dans le traitement du CPNPC dont au moins 50 % des cellules expriment PD-L1, et deux CTI repérées dans la documentation publiée;
- les observations des patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts des patients, la Fondation santé pulmonaire (aussi appelée l'Ontario Lung Association) et Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CPNPC;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens, le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon et du thorax de Santé Ontario (Action Cancer Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

La plupart des personnes interrogées pour l'exposé de la Fondation santé pulmonaire indiquent subir des symptômes de cancer du poumon, notamment les suivants : essoufflement (64 %), fatigue (57 %), dépression (25 %), toux (21 %), vulnérabilité aux infections (21 %) et serrement de poitrine (14 %). Certaines personnes rapportent que les effets psychosociaux associés au fait d'avoir une maladie ayant un pronostic sombre sont plus incapacitants que les symptômes physiques. Les effets secondaires des traitements actuellement offerts signalés parmi les participants comprennent la fatigue, la nausée, les vomissements, les changements d'humeur, la perte d'appétit, la perte de poids, la perte de cheveux, l'anémie et la neuropathie. Les répondants disent s'attendre d'un nouveau médicament ou traitement à une amélioration sur le plan de critères d'évaluation importants : interruption ou retardement de la progression de la maladie avec des effets secondaires minimes, accès à des traitements efficaces en contexte de maladie avancée et préservation

d'une certaine qualité de vie pendant le traitement. Les observations transmises par CPC évaluent les préférences des répondants quant aux traitements; on présume que les patients pourraient recevoir le traitement par le cémipimab près de chez eux, dans un hôpital local, comme le médicament a une posologie à dose fixe. S'ils devaient choisir entre deux options de traitements, à efficacité égale, 91 % des répondants choisiraient un traitement qu'ils peuvent recevoir près de chez eux, qui leur procurerait des avantages comme la réduction du temps de déplacements, des économies sur les frais de déplacement et une augmentation du temps à passer avec la famille et les aidants. De plus, 97 % des répondants ayant fourni des observations à CPC croient que l'accès à une nouvelle option de traitement près de chez eux améliorerait leur QVLS.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS soulignent que le pembrolizumab est actuellement le seul traitement de référence en monothérapie remboursé dans le traitement de première intention du CPNPC avancé ou métastatique en l'absence d'aberrations des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 (SPT de 50 % ou plus). Le cémipimab en monothérapie semble être une autre option de traitement ayant un mode d'action semblable en contexte de CPNPC exprimant PD-L1 (SPT de 50 % ou plus). Cependant, il faut un suivi de plus longue durée pour confirmer que l'efficacité se maintient et qu'elle est semblable aux autres options disponibles. Le seul marqueur permettant de prédire la réponse à une monothérapie par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 est l'analyse de PD-L1, qui est effectuée systématiquement en cas de nouveau diagnostic de CPNPC avancé ou métastatique. Dans la pratique clinique, on utilise ensuite la réponse clinique (évaluation des symptômes) et la surveillance radiologique pour déterminer si un patient répond au traitement. L'amélioration de la survie et de la qualité de vie (soit l'atténuation des symptômes, l'amélioration de l'indice fonctionnel ou la stabilisation des symptômes) serait considérée une réponse d'importance clinique. L'évaluation clinique de la réponse au traitement a lieu à chaque visite; l'évaluation radiologique, tous les trois ou quatre mois.

Groupes de cliniciens

Le groupe de cliniciens mentionne que les objectifs les plus importants de tout traitement contre le CPNPC sont d'améliorer la SG et la SSP. L'immunothérapie en monothérapie peut également permettre d'éviter la chimiothérapie. Les patients les plus susceptibles de tirer un avantage du traitement par le cémipimab sont ceux atteints de CPNPC avancé ou métastatique dont la tumeur présente un fort taux d'expression de PD-L1 (50 % ou plus). Le cémipimab serait utilisé en monothérapie comme traitement de première intention, comme option de rechange au pembrolizumab en monothérapie, au pembrolizumab en combinaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, ou à la combinaison nivolumab-ipilimumab avec deux cycles de chimiothérapie à base de sels de platine. Il ne serait pas utilisé en appoint aux traitements actuellement offerts. En ce qui concerne la réponse au traitement, le groupe de cliniciens mentionne que la réponse la plus importante est l'absence de progression de la maladie, suivie par l'atténuation des symptômes de la maladie, qui sont évalués tous les trois mois dans la pratique clinique. La progression de la maladie ou la survenue d'effets secondaires intolérables sont les principaux motifs d'abandon du traitement. La poursuite du traitement après la progression de la maladie devrait toutefois être permise, certains patients pouvant continuer d'en bénéficier après la progression selon les critères RECIST.

Observations des régimes d'assurance médicaments

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

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Dans l'essai EMPOWER-Lung 1, le comparateur est le doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Or, il ne s'agit probablement plus du comparateur le plus pertinent. Devrait-on plutôt utiliser le pembrolizumab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie? Ou le nivolumab avec ipilimumab en combinaison avec la chimiothérapie (ce traitement n'est pas encore remboursé, mais l'ACMTS a formulé une recommandation favorable)?	D'après les cliniciens experts, le comparateur le plus pertinent est le pembrolizumab en monothérapie. À l'échelle individuelle, le choix serait entre le cémiplimab et le pembrolizumab, en monothérapie dans les deux cas. Si un patient ou un clinicien devait choisir un traitement autre que le pembrolizumab en monothérapie, il n'y aurait pas de bonne raison qu'ils envisagent plutôt le cémiplimab en monothérapie. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts.
Amorce du traitement	
Il y a un taux de transfert d'environ 70 % du groupe de la chimiothérapie seule au groupe recevant le cémiplimab. Devrait-on, pendant une durée limitée, offrir le cémiplimab dans un contexte autre que le traitement de première intention aux patients qui n'auraient pas pu recevoir ce traitement en première intention? Si oui, cette disposition s'appliquerait-elle uniquement aux patients ayant reçu la chimiothérapie seule?	Les cliniciens experts indiquent que, dans la pratique clinique, la plupart des patients reçoivent l'immunothérapie, soit seule ou en combinaison avec la chimiothérapie, en contexte de première intention. Les patients n'ayant pas reçu une immunothérapie en première intention devraient pouvoir la recevoir en deuxième intention (sauf en cas de contre-indications). Les options de deuxième intention sont le pembrolizumab, le nivolumab et l'atézolizumab. Toutes les provinces offrent l'immunothérapie à un seul agent en deuxième intention en cas de progression pendant la chimiothérapie. Les données de l'essai EMPOWER-Lung 1 ne devraient pas être élargies à un contexte de deuxième intention. Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts et juge que les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie de première intention, y compris ceux ayant reçu une chimiothérapie seule, ne devraient pas être admissibles au traitement par le cémiplimab en contexte de deuxième intention, étant donné que ce médicament n'est indiqué qu'en contexte de première intention et qu'il n'y a pas de données probantes appuyant son utilisation ultérieure.
Dans l'essai EMPOWER-Lung 1, en cas de progression de la maladie, les patients pouvaient continuer le traitement par cémiplimab, avec ajout d'une chimiothérapie adaptée au type histologique pendant un maximum de quatre cycles. Dans la pratique clinique, le traitement par cémiplimab devrait-il se poursuivre après la progression de la maladie?	Les cliniciens experts mentionnent que, dans la pratique clinique, les patients pourraient continuer l'immunothérapie pour bénéficier de ses effets cliniques après la progression de la maladie. L'ajout de la chimiothérapie à l'immunothérapie en cas de progression demeure au stade expérimental. Étant donné le petit nombre de patients participant à l'essai EMPOWER-Lung 1 pour lesquels on a ajouté une chimiothérapie à l'immunothérapie, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives à ce sujet. À l'heure actuelle, cette pratique n'est pas remboursée. Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts, soulignant l'absence de données probantes appuyant l'ajout de la chimiothérapie à l'immunothérapie en cas de progression de la maladie.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Les patients n'ayant jamais fumé n'étaient pas admissibles à l'essai EMPOWER-Lung 1. Advenant que le cémiplimab soit remboursé, devraient-ils être exclus?</p>	<p>Les cliniciens experts estiment que les personnes n'ayant jamais fumé ne devraient pas être exclues du remboursement du traitement par le cémiplimab. Cependant, comme cette population était exclue de l'essai EMPOWER-Lung 1, il n'y a pas de données probantes sur les résultats du traitement par le cémiplimab dans ce contexte.</p> <p>À l'instar des cliniciens inscrits, le CEEP juge que les personnes n'ayant jamais fumé ne devraient pas être exclues.</p>
<p>Les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante devraient-ils être admissibles au cémiplimab, comme dans l'essai EMPOWER-Lung 1?</p>	<p>Les cliniciens experts estiment que les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ou une immunothérapie devraient être admissibles au traitement par le cémiplimab. Dans l'essai EMPOWER-Lung 1, la chimiothérapie devait être terminée depuis six mois.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts et juge que les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante devraient être admissibles au cémiplimab. Les patients dont la maladie progresse au moins 6 mois après la dernière dose d'immunothérapie devraient être aussi admissibles.</p>
<p>Si un patient connaît une rechute après avoir reçu 108 semaines de traitement, devrait-il être admissible à un nouveau traitement? Si oui, quelle serait la durée maximale de ce traitement?</p>	<p>D'après les cliniciens experts, les patients devraient être admissibles à un nouveau traitement d'une durée maximale de 17 cycles (un an), si on extrapole les données de l'essai KEYNOTE-024, dans le cadre duquel on a traité de nouveau les patients ayant cessé l'immunothérapie avant la fin (avant deux ans) parce qu'ils avaient obtenu une réponse complète et ceux ayant reçu deux ans d'immunothérapie dont la maladie a progressé par la suite.</p> <p>Le CEEP convient avec les cliniciens experts que les patients ayant reçu deux ans de traitement par le cémiplimab et ayant connu une progression par la suite et ceux ayant cessé le traitement avant deux ans en raison d'une réponse complète devraient être admissibles à un nouveau traitement par le cémiplimab d'une durée maximale de 17 cycles (un an).</p>
<p>Si un patient cesse le traitement avant la fin des 108 semaines en raison d'effets toxiques, mais qu'il ne connaît pas de rechute, pourrait-il reprendre le traitement jusqu'à concurrence de 108 semaines?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts s'entendent pour dire que les patients qui abandonnent le traitement avant la fin en raison d'effets toxiques peuvent reprendre le traitement pourvu que les effets en question soient résolus.</p>
Prescription	
<p>Dans l'essai EMPOWER-Lung 1, la posologie est de 350 mg par perfusion intraveineuse administrée sur 30 minutes toutes les trois semaines jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à concurrence de 108 semaines (36 traitements – environ deux ans). Est-ce que le schéma posologique de 3 mg/kg par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les deux semaines, option actuellement offerte aux personnes à faible poids corporel en contexte de carcinome épidermoïde avancé, serait aussi recommandé dans le contexte à l'étude?</p>	<p>Les cliniciens experts soulignent qu'il existe des données probantes limitées sur les schémas posologiques autres que celui utilisé dans l'essai EMPOWER. Idéalement, on utilisera le schéma à dose fixe utilisé dans l'essai. Le recours à une posologie selon le poids serait basé sur des extrapolations dans d'autres contextes.</p> <p>Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Envisager d'harmoniser les critères de prescription avec ceux du pembrolizumab et du nivolumab-ipilimumab.	Le CEEP prend cette remarque en compte dans ses délibérations.
Généralisabilité	
Dans l'essai EMPOWER, les patients ont un indice ECOG de 0 ou de 1. Les patients ayant un indice supérieur pourraient-ils être admissibles?	Le CEEP et les cliniciens experts s'entendent pour dire qu'on pourrait envisager l'admissibilité des patients ayant un indice ECOG de 2, comme des données montrent que d'autres traitements comme la chimiothérapie peuvent être efficaces chez ces patients.
Le traitement devrait-il être remboursé pendant une période limitée chez les patients ayant reçu le pembrolizumab ou le nivolumab-ipilimumab en combinaison avec la chimiothérapie et qui souhaiteraient passer au cémiplimab?	<p>Selon les cliniciens experts, il n'est généralement pas nécessaire de changer de traitement. Si les patients n'ont pas connu de progression pendant le traitement par le pembrolizumab ou par le nivolumab-ipilimumab, il n'y a aucun avantage à passer au cémiplimab.</p> <p>Le CEEP se range à cet avis et ne juge pas nécessaire de rembourser le traitement par cémiplimab chez les patients dont la maladie n'a pas progressé pendant un traitement par pembrolizumab ou par nivolumab-ipilimumab.</p>
Algorithme de financement	
Le GCP mentionne que les autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ne seront pas remboursés chez les patients dont la maladie progresse pendant un traitement par le cémiplimab.	Le CEEP prend cette remarque en compte dans ses délibérations.
Dans quelles circonstances le cémiplimab serait-il préférable au pembrolizumab ou au nivolumab-ipilimumab en combinaison avec la chimiothérapie?	<p>Les cliniciens experts mentionnent que, comme les différents agents d'immunothérapie ont une efficacité et un profil de toxicité semblables, le choix de l'agent de première intention dépendra de l'accès et du choix du médecin. De même, la décision d'opter pour une monothérapie ou pour une combinaison immunothérapie-chimiothérapie en première intention dépendra de l'accès, de facteurs liés aux effets toxiques et du volume de la maladie (le choix revenant ultimement au médecin), en l'absence de comparaisons fondées sur des données probantes. Les données de suivi à long terme appuient le recours au pembrolizumab plutôt qu'au cémiplimab. Si les modalités de remboursement permettaient la poursuite du cémiplimab avec quatre cycles de chimiothérapie en cas de progression, ce traitement serait intéressant pour les cliniciens.</p> <p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts, mais estime que l'ajout au cémiplimab de quatre cycles de chimiothérapie en cas de progression ne devrait pas être remboursé, vu le manque de données probantes à l'appui de cette approche.</p>
Prestation de soins	
Le pembrolizumab est actuellement remboursé dans cette indication, et le nivolumab-ipilimumab en combinaison avec la chimiothérapie fait l'objet de négociations de prix.	Le CEEP prend cette remarque en compte dans ses délibérations.

CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

L'essai EMPOWER-Lung 1 est un essai clinique randomisé de phase III, multicentrique, à devis ouvert, toujours en cours, qui se penche sur le cémiplimab en monothérapie comparativement au doublet de chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints de CPNPC de stades IIIB, IIIC ou IV qui ne sont pas admissibles à une chimioradiothérapie définitive, dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1, sans aberration des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1* et n'ayant jamais reçu de traitement à action générale en contexte de maladie avancée. Les personnes n'ayant jamais fumé ne sont pas admissibles. Les critères d'évaluation principaux sont la SG et la SSP, et le critère secondaire important est le TRO. Parmi les résultats déclarés par les patients, mentionnons la QVLS. Dans l'ensemble, l'âge moyen est de 63 ans (écart type [ÉT] : 8,4), et 85 % des patients sont des hommes. L'histologie est non épidermoïde chez 56 % des patients, et 84 % des patients ont une maladie métastatique (stade IV) au moment de la présélection. Les patients admissibles ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1, et environ 73 % des patients de chaque groupe d'intervention ont un indice de 1. Tous les patients fumaient ou avaient déjà fumé, les personnes n'ayant jamais fumé étant exclues de l'essai. Parmi les 3 662 patients de la présélection, 710 ont été soumis à la répartition aléatoire, soit 356 patients dans le groupe du cémiplimab en monothérapie et 354 patients dans le groupe de la chimiothérapie. La durée moyenne du suivi est de 14,04 mois (ÉT = 7,5), globalement et dans chacun des groupes.

Efficacité

Étant donné les problèmes concernant l'analyse de PD-L1 repérés lors de la surveillance du promoteur, les échantillons provenant de 235 patients analysés avant aout 2018 ont dû être réanalysés. Parmi les patients touchés, 56 avaient une tumeur dont moins de 50 % des cellules exprimaient PD-L1. Par conséquent, on a prédéfini une population dont la tumeur exprime PD-L1 à 50 % ou plus comprenant uniquement les patients dont le pourcentage d'expression de PD-L1 a été confirmé à la réanalyse et les personnes ayant subi le test après aout 2018, qui ne sont pas touchées par ces irrégularités. La population dont la tumeur exprime PD-L1 à 50 % ou plus compte 563 patients (groupe cémiplimab : n = 283; groupe chimiothérapie : n = 280). Les critères d'évaluation de l'efficacité sont évalués chez la population en intention de traiter (n = 710) ainsi que chez la population dont la tumeur exprime PD-L1 à 50 % ou plus. Les résultats pour la SG, le TRO, la SSP et la DR dans le groupe 50 % et plus concordent avec ceux de la population en intention de traiter.

Survie globale

À la date limite de collecte de données (1^{er} mars 2020), la SG médiane est de 22,1 mois (limite inférieure de l'intervalle de confiance [IC] à 95 % = 17,7 mois) dans le groupe cémiplimab, comparativement à 14,3 mois (IC à 95 % de 11,7 à 19,2 mois) dans le groupe chimiothérapie (P = 0,0022); le rapport des risques instantanés (RRI) entre les groupes est de 0,676 (IC à 95 % de 0,52 à 0,87).

Qualité de vie liée à la santé

Les scores moyens au début de l'étude selon l'échelle de l'état de santé globale du questionnaire sur la qualité de vie core 20 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-QLQ-C30) sont semblable parmi les patients du groupe

cémiplimab et ceux du groupe chimiothérapie. Le changement moyen par rapport au score de départ dans le groupe cémiplimab est de plus de 5 points au cycle 2 (changement moyen [ÉT] : 5,16 [20,49]), de plus de 9 points au cycle 6 (9,38 [23,359]) et de plus de 10 points au cycle 18 (10,53 [25,71]). Il reste supérieur à 10 points, avec une forte variation par la suite, jusqu'au cycle 30. Le score moyen dans le groupe chimiothérapie est de moins de 3 jusqu'au cycle 12; il va ensuite de -8,33 (24,40) au cycle 18 à 5,56 (12,73) au cycle 21. Les scores moyens selon l'échelle de l'état de santé globale sont numériquement favorables au cémiplimab jusqu'au cycle 6; il n'y a pas de différence cohérente ou remarquable entre les groupes aux moments d'évaluation ultérieurs.

Taux de réponse objective

Une réponse, soit complète ou partielle, a été observée chez 36,5 % des patients du groupe cémiplimab et 20,6 % de ceux du groupe chimiothérapie. Le rapport de cotes pour la comparaison du cémiplimab à la chimiothérapie est de 2,21 (IC à 95 % de 1,58 à 3,10; $P < 0,0001$).

Survie sans progression

La SSP médiane est de 6,2 mois (IC à 95 % de 4,5 à 8,3 mois) dans le groupe cémiplimab comparativement à 5,6 mois (IC à 95 % de 4,5 à 6,1 mois) dans le groupe chimiothérapie ($P < 0,0001$); le RRI entre les groupes est de 0,593 (IC à 95 % de 0,491 à 0,718).

Durée de réponse

L'estimation de la DR médiane selon la méthode de Kaplan–Meier est de 21,0 mois (limite inférieure de l'IC à 95 % = 14,9 mois) pour le cémiplimab et de 6,0 mois (IC à 95 % de 4,3 à 6,4 mois) pour la chimiothérapie.

Innocuité

À la date limite de collecte des données, 88,2 % des patients du groupe cémiplimab et 94,2 % de ceux du groupe chimiothérapie ont connu au moins un effet indésirable apparu en cours de traitement (EIAT). Voici les EIAT, tous grades confondus, survenus chez au moins 10 % des patients du groupe cémiplimab : anémie (14,6 %), perte d'appétit (11,8 %) et fatigue (10,1 %). Dans le groupe chimiothérapie, il s'agit des EIAT suivants : anémie (50,0 %), nausée (28,4 %), alopecie (24,0 %), perte d'appétit (18,4 %), neutropénie (18,4 %), fatigue (17,0 %), constipation (15,2 %), thrombopénie (15,2 %), vomissements (14,3 %), réduction du nombre de neutrophiles (12,3 %), neuropathie périphérique (10,8 %), pneumonie (10,8 %) et réduction du nombre de plaquettes (10,5 %).

Des EIAT de grades 3 ou 4 sont survenus chez 28 % des patients du groupe cémiplimab et chez 39 % de ceux du groupe chimiothérapie. En tout, 6,5 % des patients du groupe cémiplimab et 4,1 % de ceux du groupe chimiothérapie ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'EI. Des EIAT graves sont signalés chez 28,2 % des patients du groupe cémiplimab et chez 27,5 % de ceux du groupe chimiothérapie.

On a déploré des EIAT mortels chez 9,6 % des patients recevant le cémiplimab et chez 9,1 % de ceux recevant la chimiothérapie. Chez 9 patients (3 %) traités par le cémiplimab, on considère que les événements menant au décès sont liés au traitement. Il s'agit de cas de myocardite auto-immune, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance cardiopulmonaire, d'insuffisance respiratoire, de choc septique, d'arrêt cardiorespiratoire, de néphrite et d'hyperprogression tumorale ($n = 1$ pour chacun de ces événements).

Dans le groupe cémiplimab, 17,5 % des patients subissent au moins un EI de nature immunitaire apparu au traitement; dans le groupe chimiothérapie, ce pourcentage est de 2,3 %. La plupart de ces événements sont de grade inférieur à 3; 3,7 % des patients du groupe cémiplimab et 0,3 % des patients du groupe chimiothérapie connaissent un EI de nature immunitaire de grade 3 ou plus. Des EI de nature immunitaire de grade 4 ou 5 ne sont rapportés que dans le groupe cémiplimab; ils touchent respectivement 0,8 % et 0,3 % des patients.

Évaluation critique

L'essai EMPOWER-Lung 1 est un essai clinique ouvert. Même si un essai en insu n'aurait pas été possible vu les différences entre les deux schémas thérapeutiques, on ne peut écarter le risque de biais de détection et d'exécution associés à l'absence d'insu des patients et des chercheurs dans l'attribution des traitements, surtout lorsqu'il est question de résultats rapportés par les patients subjectifs. Des problèmes touchant l'analyse de l'expression de PD-L1 ont fait surface après le recrutement de plus de 50 % de la population prévue, de sorte que les 235 patients ayant été soumis à la répartition aléatoire à ce moment ont dû subir une nouvelle analyse; toutefois, on ne disposait pas d'échantillon de tissus restant pour tous ces patients (38 %), et les échantillons qui ont été réanalysés ne se sont pas tous avérés présenter une expression de PD-L1 d'au moins 50 % (24 %). Résultat : des analyses ont également été réalisées chez la population chez laquelle on a la confirmation d'un SPT de PD-L1 de 50 % ou plus. La population en intention de traiter représente un échantillon véritablement randomisé, mais comprend des patients qui ne satisfont pas les critères d'inclusion de l'essai. La population ayant un SPT de PD-L1 de 50 % ou plus n'est pas à proprement parler un échantillon randomisé; ses données sont utilisées à titre de données complémentaires, comme cet échantillon pourrait être plus pertinent sur le plan clinique. Les résultats observés chez ces deux populations sont très semblables. Les chercheurs ont modifié le protocole afin que les patients dont la maladie progresse au cours d'une monothérapie par le cémiplimab puissent continuer le traitement, avec un ajout de quatre cycles de chimiothérapie adaptée au type histologique jusqu'à ce qu'il y ait une nouvelle progression. De même, les patients du groupe chimiothérapie peuvent passer au cémiplimab après une première progression de la maladie pendant le traitement. Ces transferts ne sont pas pris en compte dans l'analyse principale de la SG, ce qui pourrait avoir biaisé les résultats en faveur de la chimiothérapie (soit sous-estimé l'effet du cémiplimab). Des analyses de sensibilité ont été menées pour tenir compte de l'effet de ces transferts; les résultats concordent avec ceux des analyses primaires.

L'essai EMPOWER-Lung 1 porte sur une population hétérogène de patients atteints de CPNPC, qui représentent bien une vaste gamme de tableaux cliniques. Cependant, quelques groupes de patients sont exclus, notamment les personnes n'ayant jamais fumé et les patients immunodéprimés ou ayant des antécédents de maladies auto-immunes ainsi que ceux ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 ou plus. Ainsi, il se peut que la généralisabilité des résultats de l'essai soit limitée chez ces groupes de patients. De plus, environ 44 % des patients ont un type histologique épidermoïde, une proportion supérieure à ce à quoi on s'attendrait dans la pratique clinique (environ 30 %). La plus importante limite des données probantes sur le plan de la généralisabilité est l'utilisation de la chimiothérapie à titre de comparateur, alors qu'en contexte canadien, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont le traitement de référence du CPNPC avancé ou métastatique avec forte expression de PD-L1 en l'absence d'altération oncogénique. Le pembrolizumab, avec ou sans chimiothérapie, est remboursé et est largement utilisé dans cette indication. Par conséquent, l'avantage du cémiplimab par

rapport à la chimiothérapie pour ce qui est de l'amélioration de la survie chez cette population a une utilité limitée pour guider les choix de traitements dans la pratique clinique canadienne.

Comparaisons indirectes

Description des études

[REDACTED]

Deux CTI supplémentaires ont été relevées par l'analyse documentaire, dont une comparant entre autres le cémiplimab au pembrolizumab avec chimiothérapie. Cependant, en raison de limites importantes dans les CTI publiées, on ne peut tirer de conclusions de leurs résultats, qui ne sont donc pas présentés dans ce résumé.

Efficacité

[REDACTED]

Innocuité

[REDACTED]

Évaluation critique

On peut tirer peu de conclusions des résultats de la métaanalyse en réseau (MR) en raison des limites importantes des études incluses ainsi que des méthodes employées et des hypothèses faites dans la MR. La principale limite touche le choix de comparateurs et l'exclusion de [REDACTED], un comparateur considéré pertinent dans le paysage canadien des traitements contre le CPNPC exprimant PD-L1 à un SPT de 50 % ou plus, bien que le comparateur le plus pertinent, [REDACTED], soit inclus. Ainsi, la pertinence de la revue systématique et MR au contexte canadien n'est pas claire. Les critères d'évaluation étudiés sont appropriés, bien que d'autres critères importants comme la QVLS soient jugés impossibles à analyser en raison de différences dans la déclaration des résultats pour les différentes études. De plus, il existe plusieurs sources potentielles d'hétérogénéité qui limitent la comparaison des essais, notamment une importante hétérogénéité entre les populations, comme le type histologique et le statut de fumeur. Les essais retenus forment des réseaux dans lesquels il n'y a pas de boucle fermée; il n'est donc pas possible de valider l'hypothèse de transitivité de la MR et de vérifier la cohérence des résultats entre comparaisons directes et indirectes. Des modèles à effets aléatoires ont été tentés, et il a été déterminé qu'il n'était pas réaliste de s'en servir comme analyse de référence, vu le petit nombre d'études comprises.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Populations cibles	Adultes atteints de CPNPC exprimant PD-L1 (SPT de 50 % ou plus), selon un test validé, sans aberration des gènes <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i> ayant soit : <ul style="list-style-type: none"> • une maladie localement avancée qui n'est pas admissible à la résection chirurgicale ou à la chimioradiothérapie définitive; • une maladie métastatique.
Traitement	Cémiplimab
Prix indiqué	8 200 \$ le flacon de 350 mg
Cout du traitement	Au prix indiqué de 8 200 \$ la dose de 350 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines jusqu'à la progression de la maladie, le cout du traitement par le cémiplimab est de 11 955,56 \$ par cycle d'un mois.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Chimiothérapie
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (30 ans)
Principales sources de données	Essai de phase III R2810-ONC-1624, et MR effectuée par le promoteur (essai KEYNOTE-024)
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> • Le RCED du cémiplimab est de 26 521 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à la chimiothérapie (couts différentiels = 56 408 \$; gain d'AVAQ = 2,13). • Le pembrolizumab est largement dominé par le cémiplimab selon les comparaisons avec la chimiothérapie (le RCED comparativement à la chimiothérapie du pembrolizumab est supérieur à celui du cémiplimab).

Aspect	Description
<p>Principales limites</p>	<ul style="list-style-type: none"> • On note une forte incertitude dans les résultats de la MR utilisée pour évaluer l'efficacité relative du cémiplimab et du pembrolizumab. Les réseaux sont dispersés, et il y a une forte hétérogénéité dans les caractéristiques de départ des essais retenus. • Le promoteur a inclus, à tort, la chimiothérapie à titre de comparateur. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS soulignent que la chimiothérapie n'est pas un comparateur approprié pour le cémiplimab. On s'attendrait à ce que les patients ne reçoivent la chimiothérapie que s'ils sont inadmissibles à l'immunothérapie en contexte de première intention. • L'extrapolation des données de SG et de SSP concernant le cémiplimab et le pembrolizumab n'a pas de validité clinique. La SSP et la SG attendues pour le pembrolizumab dans le modèle du promoteur sont considérablement inférieures à celles constatées dans l'essai KEYNOTE-024. • La posologie du traitement par le pembrolizumab et les éventuels traitements ultérieurs ne reflètent pas la pratique de référence au Canada. • Les coefficients d'utilité de santé appliqués dans le modèle du promoteur pour les états de santé avant et après la progression ne concordent pas avec ce à quoi on s'attendrait en clinique. Le coefficient utilisé pour l'état de santé avant progression est supérieur à la norme d'utilité attendue dans la population générale pour les tranches d'âge correspondantes, et le coefficient utilisé pour l'état de santé après progression ne reflète pas adéquatement les effets néfastes attendus de la progression du cancer sur la qualité de vie liée à la santé.
<p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a effectué une réanalyse dans laquelle elle a appliqué les changements suivants : exclusion de la chimiothérapie à titre de comparateur; utilisation d'une SG et d'une SSP égales pour le cémiplimab et le pembrolizumab; utilisation d'un modèle différent pour extrapoler la SSP; application d'une posologie selon le poids avec partage de flacons pour le pembrolizumab; application du même taux d'incidence d'événements indésirables pour le cémiplimab et pour le pembrolizumab; application de coefficients d'utilité de santé différents; révision des schémas thérapeutiques ultérieurs à la lumière de l'opinion des cliniciens experts. • Les résultats de l'analyse de référence de l'ACMTS montrent que, par rapport au pembrolizumab, le cémiplimab entraîne des coûts supérieurs de 125 981 \$ (266 281 \$ comparativement à 140 300 \$) et des AVAQ équivalentes. La probabilité que le cémiplimab soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ est de 0 %. Une réduction de prix d'au moins 61 % est nécessaire pour que le cémiplimab offre des économies par rapport au pembrolizumab. • Les résultats d'une analyse de scénario montrent que, lorsqu'on applique une règle d'arrêt du traitement après deux ans au cémiplimab, conformément à l'essai R2810-ONC-1624 et aux critères de remboursement du pembrolizumab, le médicament à l'étude a des coûts supérieurs de 27 090 \$ (167 390 \$ comparativement à 140 300 \$), et un nombre d'AVAQ égal par rapport au pembrolizumab. Ainsi, l'application d'une règle d'arrêt du traitement après deux ans au cémiplimab réduit la différence de coût entre les deux médicaments. Dans ce scénario, la réduction de prix nécessaire pour que le cémiplimab offre des économies est d'au moins 25 %.

AC = avis de conformité; AV = années de vie; AVAQ = années de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; gène *ALK* = gène codant pour la kinase du lymphome anaplasique; gène *EGFR* = gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique; RRI = rapport des risques instantanés; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; SG = survie globale; SPT = score de proportion tumorale; SSP = survie sans progression

Impact budgétaire

Le promoteur estime l'impact budgétaire du remboursement du cémiplimab sur trois ans. L'ACMTS soulève les limites importantes suivantes dans l'analyse du promoteur : le coût du traitement par le pembrolizumab est surestimé; la durée du traitement utilisée dans l'analyse d'impact budgétaire ne concorde pas avec l'analyse coût/utilité; le nombre de patients admissibles au traitement à l'étude est incertain. Dans sa réanalyse, l'ACMTS utilise une posologie selon le poids avec partage des flacons pour le pembrolizumab, modifie les

estimations de la durée du traitement afin qu'elles concordent avec l'analyse cout/utilité, et révisé la population admissible.

Les résultats du promoteur laissent entendre que le remboursement du cémiplimab donnerait lieu à des économies de 7 343 746 \$ sur un horizon temporel de trois ans. Selon le scénario de référence de l'ACMTS, le remboursement du cémiplimab aurait plutôt un impact budgétaire de 2 341 491 \$ la première année, de 5 563 150 \$ la deuxième année et de 6 012 679 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 13 917 320 \$. Lorsqu'on applique une règle d'arrêt du traitement après deux ans au cémiplimab, conformément à l'essai R2810-ONC-1624 et aux critères de remboursement du pembrolizumab, l'impact budgétaire estimé passe à 3 136 771 \$.

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 13 avril 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.