

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)**Recommandation finale au sujet du cémiplimab (Libtayo)
dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané**

Médicament	Cémiplimab (Libtayo)
Critère de remboursement demandé	Le traitement du carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez l'adulte qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives.
Demandeur	Sanofi Genzyme
Fabricant	Sanofi Genzyme
Date de l'avis de conformité	Le 10 avril 2019
Date de présentation de la demande	Le 9 juillet 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 3 janvier 2020
Parution de la recommandation finale	Le 22 janvier 2020

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Après avoir pris connaissance des commentaires des parties prenantes admissibles, les membres du CEEP déterminent que les critères de conversion rapide d'une recommandation initiale en recommandation finale sont remplis et que le réexamen de la recommandation initiale n'est pas nécessaire. La présente recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Le cémiplimab coûte 8 200 \$ le flacon unidose de 350 mg ou 5 857,14 \$ le flacon unidose de 250 mg. À la posologie fixe recommandée de 350 mg en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines, le cémiplimab coûte 8 200 \$ par cycle ou 10 933,33 \$ par période de 28 jours.

Recommandation du CEEP

- Rembourser
- Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*
- Ne pas rembourser

* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.

Le CEEP recommande le remboursement du cémiplimab (Libtayo) dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez l'adulte qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives, seulement si la condition suivante est respectée :

- Améliorer le rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable.

Si la condition ci-dessus ne peut pas être remplie, le CEEP ne recommande pas le remboursement du cémiplimab. Le traitement est réservé aux patients traités auparavant (radiothérapie et/ou intervention chirurgicale) et aux patients jamais traités qui ne sont pas admissibles à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives pourvu que leur état fonctionnel soit bon. Le traitement se poursuit pendant 24 mois (96 semaines) ou jusqu'à la progression symptomatique de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première de ces éventualités.

Le CEEP se prononce ainsi parce qu'il estime que le cémiplimab peut procurer un bénéfice clinique net d'après le taux de réponse objective (TRO) important sur le plan clinique et la durabilité de la réponse observée chez les patients de l'étude 1540 (EMPOWER-CSCC-1). À ce motif s'ajoutent ceux du grand besoin à combler en matière d'option thérapeutique d'usage autorisé dans cette petite population de patients, pour la plupart âgés et incapables de tolérer la chimiothérapie et qui doivent composer avec l'intense douleur et la défiguration causées par la maladie, et du profil d'effets secondaires favorable du cémiplimab, qui n'entraîne pas de détérioration manifeste de la qualité de vie. Toutefois, le Comité se doit de tenir compte de l'incertitude considérable quant à l'ampleur du bénéfice clinique du cémiplimab comparativement à celui des traitements à action générale utilisés actuellement ou du traitement symptomatique optimal (TSO), incertitude qui tient au devis non comparatif et sans répartition aléatoire de l'étude disponible. De plus, comme les données de survie de l'étude 1540 ne sont pas définitives, elles ne peuvent valider le bénéfice clinique observé sur le plan de la réponse.

Le cémiplimab s'aligne sur des valeurs des patients si on considère le lourd fardeau de la maladie et le grand besoin en options thérapeutiques efficaces aux effets secondaires tolérables, qui diminueraient la douleur, les cicatrices et la défiguration.

Au prix indiqué, le cémiplimab ne peut être considéré comme étant rentable par rapport à la chimiothérapie avec cisplatine et au TSO; son prix devrait être réduit pour que son rapport cout/efficacité devienne acceptable. Les estimations du rapport cout/efficacité sont éminemment incertaines en raison de l'absence de données robustes sur l'efficacité comparative du médicament, issues de comparaisons directes ou indirectes, dans l'évaluation économique.

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**Ententes sur le prix pour améliorer le rapport cout/efficacité**

Comme le CEEP est convaincu que le cémipimab peut procurer un bénéfice clinique net dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez le patient qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives, il conseille aux provinces et aux territoires de négocier une entente sur le prix qui ferait en sorte que le rapport cout/efficacité de l'antinéoplasique devienne acceptable. Le cout du cémipimab est élevé et le prix du médicament est le principal élément déterminant dans l'estimation du rapport cout/efficacité différentiel. Donc, une baisse du prix du médicament est nécessaire pour compenser l'incertitude considérable dans l'estimation de l'effet clinique et améliorer le rapport cout/efficacité.

Collecter des données probantes prospectives afin de réduire l'incertitude au sujet de l'ampleur du bénéfice et du rapport cout/efficacité

Santé Canada a délivré un avis de conformité avec condition pour le cémipimab dans l'attente des résultats d'essais cliniques qui corroboreront le bénéfice clinique du cémipimab dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé. Comme l'ampleur de ce bénéfice est éminemment incertaine, des données probantes prospectives devraient être collectées pour la confirmer et préciser le véritable rapport cout/efficacité du cémipimab.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

En ce moment, il n'y a pas de traitement standard établi du carcinome épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé chez le patient qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives. Alors que la chimiothérapie composée d'antinéoplasiques comme le cisplatine et le 5-fluorouracil (5-FU), avec ou sans le cétuximab, est utilisée, peu de données probantes indiquent qu'elle améliore l'évolution de l'état de santé des patients. Lorsque la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas des options, le TSO est offert dans bien des cas. Certains groupes de patients, notamment les patients âgés, les patients immunovulnérables et les patients greffés d'un organe plein, sont particulièrement à risque d'une récurrence locale ou distante. La majorité des CEC sont localisés à la tête ou au cou et sont susceptibles de causer une importante incapacité physique qui altèrera le bien-être physique, social et affectif du patient. Quant au fardeau du CEC métastatique ou localement avancé, le CEEP souligne que la morbidité liée à la maladie (douleur, cicatrices et défiguration) est une préoccupation importante. Il y a effectivement un grand besoin à combler en matière d'options thérapeutiques pour cette population de patients. Le cémipimab est le premier traitement à action générale d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement du CEC métastatique ou localement avancé opérable.

La revue systématique porte sur deux études ouvertes non randomisées et non comparatives, l'étude 1423 (phase I; n = 26) et l'étude 1540 (phase II; n = 193), qui évaluent le cémipimab chez des patients qui ne sont pas admissibles à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives. Dans ses délibérations, le CEEP se concentre sur l'étude 1540, car elle compte plus de patients et les résultats découlent d'un test d'hypothèse en bonne et due forme.

Dans l'étude 1540, un bon nombre de patients manifestent une réponse selon l'évaluation d'un comité central indépendant (CCI). Dans chacun des groupes de l'étude, le TRO déterminé par le CCI franchit le seuil prédéterminé de l'effet thérapeutique d'importance clinique, car la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du TRO dépasse les taux de réponse prédéterminés de 15 % (CEC métastatique) et de 25 % (CEC localement avancé), établis en fonction de taux de réponse historiques à divers traitements à action générale. La réponse est également durable chez une bonne proportion de patients. Le Comité juge que les résultats sur la réponse dans chaque groupe de traitement de l'étude 1540 sont importants en regard de cette maladie pour laquelle il n'y a pas de traitement standard; cependant, il souligne la brève durée du suivi (médiane de 9,4 mois) et l'absence de données complètes définitives sur la survie.

Après avoir discuté des limites des données probantes non comparatives, le CEEP conclut à la considérable incertitude au sujet de l'ampleur exacte du bénéfice clinique du cémipimab. Indéniablement, il serait difficile de mener un essai comparatif randomisé dans cette population de patients en raison de plusieurs facteurs (rareté relative du diagnostic, population âgée qui pourrait être incapable de tolérer la chimiothérapie, pas de traitement standard, pas d'incertitude absolue et problèmes possibles dans l'obtention d'un consentement éclairé), mais en l'absence de données probantes robustes issues de comparaisons directes ou indirectes, des données sur la survie à long terme de cette étude sont nécessaires pour corroborer le bénéfice clinique observé en matière de réponse. Après avoir passé en revue l'évaluation critique de la comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur, qui oppose le cémipimab à la chimiothérapie à base de platine et le TSO, le Comité en accord avec l'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA, estime que la validité des résultats de la CTI est éminemment incertaine en raison de l'étendue des limites relevées, dont la petite taille de l'échantillon et l'information insuffisante sur les populations de patients dans les essais comparateurs, et l'exclusion de certains facteurs pronostiques et modificateurs de l'effet du traitement dans l'analyse principale. Néanmoins, le CEEP, tenant compte du fardeau de la maladie, du grand besoin à combler en matière d'options de traitement, des résultats convaincants sur la réponse au traitement et du profil d'effets secondaires favorable du cémipimab, conclut que celui-ci peut procurer un bénéfice clinique dans le traitement du CEC métastatique ou localement avancé chez les patients qui ne sont pas admissibles à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives. Le traitement par le cémipimab permettrait d'éviter les effets toxiques de la chimiothérapie systémique, d'atténuer les répercussions psychologiques de la maladie et d'offrir peut-être la possibilité que la maladie soit opérable par la suite.

Pour ce qui est du profil d'innocuité du cémipimab, les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents sont la fatigue, la nausée, le prurit, la toux, la céphalée, l'éruption cutanée et la constipation. Bien que ces événements indésirables puissent avoir des répercussions sur l'état fonctionnel du patient, le Comité, à l'instar du groupe d'orientation clinique (GOC), estime que le profil d'innocuité du cémipimab est semblable à celui d'autres immunothérapies bloquant l'interaction entre PD-1 et PD-L1 et peut très

bien être gérable par des reports de dose ou l'interruption du traitement. De plus, l'étude 1540 a collecté des données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), évaluées à titre exploratoire à l'aide du Quality of Life Questionnaire Core Module (QLQ-C30) de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). De tous les paramètres et symptômes évalués, la douleur est le seul symptôme pour lequel il y a un changement (atténuation) dans la période à l'étude. L'analyse de la QVLS comporte des limites, relevées par l'équipe de spécialistes de la méthodologie dans le rapport d'orientation clinique, dont la nature inédite des données, l'évaluation initiale manquante pour bon nombre de patients, les pertes de vue au suivi et l'incertitude quant à la sensibilité de l'instrument de mesure de la QVLS pour ce qui est de cerner la QV des patients atteints d'un CEC; toutefois, les données disponibles indiquent que le traitement par le cémipimab n'a pas d'effet délétère sur la QV en général, l'état fonctionnel et les symptômes comprenant la douleur, l'état émotionnel, l'insomnie, la perte d'appétit et la constipation.

Selon les commentaires des groupes de défense des intérêts des patients, ceux-ci attendent d'une nouvelle option thérapeutique qu'elle soit efficace avec moins de douleur, de cicatrices et de défiguration, et que ses effets secondaires soient tolérables. Malheureusement, des douleurs accablantes, la difformité et l'isolement social, qui ont des effets dévastateurs sur la QV sur les plans physiques et psychologiques, sont le lot des patients atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives. Outre les données sur la QVLS, le CEEP se penche sur les taux de réponse dans l'étude 1540, qui sont en fait des mesures de la régression tumorale; il y a lieu de croire qu'une telle réponse se traduirait par moins de défiguration et qu'ainsi bien des aspects de la QV s'amélioreraient. Les patients sont prêts à accepter les risques et les effets secondaires de nouveaux traitements pourvu qu'ils soient efficaces. Le cémipimab n'est pas un traitement qui remplacerait l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie, mais il pourrait diminuer le besoin de traitements effractifs et offrir à certains patients la possibilité que la tumeur soit opérable par la suite. Le Comité convient que ce traitement viendrait alléger le lourd fardeau de la maladie dans cette population et combler le besoin en options de traitement efficaces aux effets secondaires tolérables, associées à moins de douleur, de cicatrices et de défiguration.

Le CEEP examine le rapport cout/efficacité du cémipimab comparativement à la chimiothérapie avec sel de platine et au TSO. Comme il a été mentionné déjà, en raison des limites des données probantes non comparatives provenant d'une étude sans répartition aléatoire (1540), des limites de la CTI soumise et du caractère incomplet des données de survie issues de cette étude (suivi médian de 9,4 mois; petit nombre de patients [aucun du groupe à la dose fixe] à risque passés 18 mois; SG médiane indéterminée encore), l'ampleur du bénéfice clinique que procure le cémipimab demeure très incertaine. D'où la difficulté à estimer l'effet thérapeutique différentiel du cémipimab; conséquemment, l'étendue des estimations du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) illustre cette incertitude. Le Comité conclut que le cémipimab n'est pas rentable au prix indiqué. Comme le prix du médicament est l'élément déterminant dans l'estimation du RCED, il devra forcément baisser pour que le rapport cout/efficacité devienne acceptable. Des données définitives sur l'efficacité clinique provenant de l'étude 1540 permettraient de diminuer l'incertitude quant à l'effet thérapeutique différentiel et de préciser le véritable rapport cout/efficacité du cémipimab.

Quant aux facteurs qui auraient une incidence sur la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement conditionnel du cémipimab dans le traitement du CEC métastatique ou localement avancé, soulignons que même si le nombre de patients qui ne sont pas des candidats à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives est bas à l'heure actuelle, le nombre de patients en quête de traitement pourrait augmenter une fois le cémipimab offert. En outre, le cémipimab serait un traitement additionnel, pas un traitement qui remplacerait le traitement actuel. Donc, des ressources en soins de santé supplémentaires seront nécessaires, en particulier pour les patients soumis au TSO qui ne reçoivent pas de traitement à action générale; les couts additionnels ont trait aux services pharmaceutiques, infirmiers et médicaux et aux consultations en clinique. À propos de la posologie du cémipimab, soit la dose fixe ou la dose calculée en fonction du poids, et de la question de savoir si les deux schémas posologiques de l'étude 1540 (3 mg/kg toutes les deux semaines et 350 mg toutes les trois semaines) sont interchangeable, mentionnons que Santé Canada a autorisé l'usage du cémipimab à la dose fixe administrée toutes les trois semaines jusqu'à la progression symptomatique de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, même si, dans l'étude 1540, le suivi médian des patients du groupe de la dose fixe est plus court que celui des patients des autres groupes, parce que les premiers ont été recrutés plus tard; Santé Canada réserve la dose calculée selon le poids aux patients de faible poids. Le Comité discute de plusieurs facteurs ayant trait à la posologie, dont le fait que le TRO selon le CCI franchit le seuil du bénéfice d'importance clinique dans tous les groupes de traitement, la fréquence d'administration du médicament et les analyses pharmacocinétiques dans l'étude 1540, d'autres immunothérapies pour lesquelles l'exposition au traitement est similaire et la variabilité interpatient avec les schémas posologiques. La dose fixe a l'avantage d'une moins grande fréquence d'administration, aspect important dans la population de patients âgés. À l'instar du GOC, le Comité estime que la durée de traitement devrait être celle de l'étude 1540, soit un maximum de 96 semaines, ce qui est jugé raisonnable au vu du suivi relativement bref de l'étude. Enfin, le Comité se penche sur les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) au sujet de facteurs ayant trait à la population admissible au traitement, à la mise en œuvre et à l'ordre des traitements. Ces questions sont abordées en détail au tableau récapitulatif de l'annexe 1.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations de deux groupes de défense des intérêts des patients, le Réseau mélanome Canada (RMC) et la Fondation sauve ta peau (FSTP);
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- deux groupes de défense des patients, le RMC et la FSTP;
- un groupe de cliniciens inscrits, le comité consultatif sur les médicaments contre le cancer de la peau d'Action Cancer Ontario (ACO);
- le GCP;
- le promoteur, Sanofi Genzyme.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement conditionnel du cémipimab dans le traitement du CEC métastatique ou localement avancé chez l'adulte qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives, si son rapport cout/efficacité peut être amélioré à un degré acceptable.

D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le promoteur, les groupes de défense des patients et le groupe de cliniciens inscrits sont tous d'accord avec le Comité.

Après avoir examiné la rétroaction, les membres du CEEP jugent que la recommandation initiale est admissible à la conversion rapide en recommandation finale et que son réexamen n'est pas nécessaire, car les parties prenantes sont unanimes quant à la population clinique dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du cémipimab (Libtayo) dans le traitement du CEC métastatique ou localement avancé chez l'adulte qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives.

Étude retenue : une étude de phase II non randomisée, mondiale, multicentrique, objet des délibérations

La revue systématique du PPEA englobe deux études cliniques, les études 1423 et 1540 (EMPOWER-CSCC 1). Vu que l'étude 1423 est de petite taille (n =26), qu'il s'agit d'une étude de phase I d'augmentation de la dose sans mise à l'épreuve d'une hypothèse en bonne et due forme et dont les résultats proviennent d'analyses descriptives, la revue se concentre sur l'étude 1540. Donc, la revue systématique, l'évaluation critique et les délibérations portent essentiellement sur la plus vaste étude de phase II, l'étude 1540.

L'étude 1540 est une étude de phase II en cours, mondiale, multicentrique, non randomisée, ouverte et à une seule intervention évaluant le cémipimab en monothérapie dans le traitement du CEC invasif. L'étude se déroule à 39 établissements aux États-Unis, en Australie et en Allemagne. En tout, 193 patients sont recrutés dans trois groupes selon le stade de la maladie (CEC métastatique et CEC localement avancé) et le schéma posologique.

- Groupe 1 : 59 patients atteints d'un CEC métastatique recevant le cémipimab à une dose calculée en fonction du poids (3 mg/kg par la voie intraveineuse [IV] toutes les deux semaines).
- Groupe 2 : 78 patients atteints d'un CEC localement avancé recevant le cémipimab à une dose calculée en fonction du poids (3 mg/kg IV toutes les deux semaines).
- Groupe 3 : 56 patients atteints d'un CEC métastatique recevant le cémipimab à une dose fixe (350 mg IV toutes les trois semaines).

La revue du PPEA comprend également le résumé et l'évaluation critique de la CTI soumise par le promoteur. En l'absence d'essais comparatifs randomisés opposant le cémipimab aux traitements utilisés actuellement, le promoteur a effectué une CTI pour évaluer

l'efficacité et l'innocuité comparatives du cémipimab, de la chimiothérapie avec sel de platine et du TSO dans le traitement du CEC métastatique ou localement avancé chez l'adulte qui n'est pas candidat à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives.

Population étudiée : patients atteints d'un CEC métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à un traitement curatif, certains traités déjà, d'autres non

Les principaux critères d'admissibilité à l'étude 1540 sont l'âge de 18 ans ou plus; un CEC étayé par un examen histologique, inopérable et métastatique (nodal ou distant) ou localement avancé; au moins une lésion mesurable en fonction des critères RECIST, version 1.1; un indice fonctionnel Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou de 1; un fonctionnement organique suffisant; une espérance de vie de 12 semaines ou plus. Les motifs d'exclusion sont une maladie auto-immune, en cours ou récente, qui nécessite un traitement immunosuppresseur à action générale, des métastases cérébrales actives ou non traitées, un traitement antérieur par un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 ou par un autre immunomodulateur dans les quatre semaines de la première dose de cémipimab, des antécédents de greffe d'organe plein, un cancer concomitant ou un cancer épidermoïde agénital ou touchant le vermillon de la lèvre.

L'âge médian des 193 patients de l'étude 1540 est de 72 ans (étendue de 38 à 96 ans). Ce sont des hommes dans une proportion de 83,4 %, et 55,4 % ont un indice fonctionnel ECOG de 1. La plupart des patients ont subi déjà une intervention chirurgicale (90,2 %) et une radiothérapie (67,9 %). Environ le tiers des patients (33,7 %) a reçu un traitement à action générale quelconque.

Les patients des groupes 1 et 2 reçoivent le cémipimab à une dose de 3 mg/kg en perfusion IV durant 30 minutes toutes les deux semaines pendant 96 semaines ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients du groupe 3 reçoivent le cémipimab à une dose fixe de 350 mg en perfusion IV durant 30 minutes toutes les trois semaines pendant 54 semaines ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première de ces éventualités. Le promoteur confirme que le traitement dure moins longtemps dans le groupe 3 du fait que ce groupe s'est ajouté plus tard à l'étude et que la date de clôture est la même pour les trois groupes. Dans le groupe 3, le traitement peut se poursuivre plus longtemps que 54 semaines, soit six cycles au maximum, si la maladie n'a pas progressé. Le promoteur précise que les données sur les patients de ce groupe qui ont poursuivi le traitement plus longtemps que la durée prévue n'ont pas encore été analysées en bonne et due forme.

La reprise du traitement par le cémipimab est autorisée dans les trois groupes si, au cours du nombre maximal prévu de cycles de cémipimab, la maladie ne progresse pas, mais qu'elle progresse par la suite en l'absence de traitement anticancéreux à action générale; cette reprise est autorisée dans les six premiers mois du suivi posttraitement. Le promoteur précise que ces patients sont peu nombreux et que les données à leur sujet n'ont pas encore été analysées en bonne et due forme.

Aux dates mises à jour de fin de collecte de données, [REDACTED]. (Le rapport d'orientation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 19 juin 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.) La durée médiane du traitement est de 65,0 semaines (étendue de 2,0 à 96,1) dans le groupe 1, de 34,6 semaines (étendue de 2,0 à 96,1) dans le groupe 2 et de 34,3 semaines (étendue de 2,6 à 60,4) dans le groupe 3. Dans l'ensemble, 63 patients (32,6 %) poursuivent le traitement, 22 (11,4 %) ont terminé le traitement et 108 (56 %) ont cessé le traitement. Le motif d'abandon de traitement le plus fréquent est la progression de la maladie : 51 patients (26,4 %).

Principaux résultats quant à l'efficacité : réponse thérapeutique d'importance clinique, données de survie incomplètes

Les analyses de l'efficacité effectuées sur les données collectées jusqu'au 20 septembre 2018 pour les groupes 1 et 3 et jusqu'au 10 octobre 2018 pour le groupe 2 sont des analyses actualisées qui les premières portent sur la population totale des 193 patients de l'étude 1540. Des analyses de l'efficacité dans les trois groupes étaient alors possibles, car le recrutement était terminé et la réponse avait été évaluée à trois reprises au moins chez tous les patients; par conséquent, les délibérations du CEEP sont axées sur ces analyses mises à jour.

Les principaux critères d'évaluation qu'examine le CEEP sont le TRO déterminé par un CCI, principal critère d'évaluation de l'étude 1540, et la durée (durabilité) de la réponse (DR), critère d'évaluation secondaire dans l'étude. Les analyses de l'efficacité reposent sur la méthode de l'intervalle de confiance (IC) exact selon la fonction de répartition de la loi binomiale, utilisée pour déterminer si la limite inférieure de l'IC à 95 % du TRO estimé exclut le taux de réponse témoin historique jugé non important en pratique clinique. Alors, si la limite inférieure de l'IC à 95 % du TRO observé exclut 15 % pour les groupes 1 et 3 (CEC métastatique) et 25 % pour le groupe 2 (CEC localement avancé), le traitement à l'étude est considéré comme étant efficace/important

cliniquement dans le groupe en question. Toutes les analyses statistiques des critères d'efficacité sont exécutées de manière distincte dans chaque groupe et se fondent sur le principe de l'intention de traiter.

À l'analyse mise à jour, la durée médiane du suivi de tous les patients est de 9,4 mois; elle est respectivement de 16,5 mois, de 9,3 mois et de 8,1 mois dans les groupes 1, 2 et 3. Le TRO observé selon le CCI est de 44,0 % (IC à 95 % de 36,9 à 51,3) chez tous les patients; il est formé de 11 réponses complètes (11,4 %) et de 63 réponses partielles (32,6 %). Le TRO selon le CCI dans chaque groupe est de 49,2 % (IC à 95 % de 35,9 à 62,5) dans le groupe 1, de 43,6 % (IC à 95 % de 32,4 à 55,3) dans le groupe 2 et de 39,3 % (IC à 95 % de 26,5 à 53,2) dans le groupe 3. Dans chaque groupe, les résultats franchissent le seuil prédéterminé de l'effet thérapeutique important en pratique clinique, car la limite inférieure de l'IC à 95 % dépasse 15 % dans les groupes 1 (35,9 %) et 3 (26,5 %) et 25 % dans le groupe 2 (32,5 %). La DR médiane n'est pas établie dans aucun des groupes, les données étant incomplètes comme l'illustre le grand pourcentage de patients aux données censurées. Le délai de réponse médian est de 2,0 mois (étendue de 1,7 à 9,1), tous les patients pris en compte, et la proportion de patients qui répondent au traitement durant plus de 6 et 12 mois est respectivement de 75,3 % (n = 64 sur 85) et de 40,0 % (n = 34 sur 85). Les données sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) sont également jugées incomplètes puisque l'échantillon faisant l'objet de ces analyses est amputé d'un bon pourcentage de patients, soit respectivement 58 % et 82,4 %. La SSP médiane est de 18,4 mois dans le groupe 1, encore indéterminée dans le groupe 2 et 10,4 mois dans le groupe 3; la SG médiane, qui s'établit après un total de 34 décès (17,6 %) dans les trois groupes de traitement, est encore indéterminée dans chaque groupe.

Résultats rapportés par les patients : selon des données inédites, pas de détérioration de la qualité de vie

L'étude 1540 évalue la QVLS à l'aide du questionnaire EORTC-QLQ-C30. Les données sur ce critère exploratoire n'ont pas été publiées; le promoteur les a transmises.

(Le rapport d'orientation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 19 juin 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)

Selon les scores initiaux à l'échelle de l'état de santé ou de la QV en général et aux échelles de la capacité fonctionnelle et des symptômes évaluant la douleur, le fonctionnement émotionnel, l'insomnie, la perte d'appétit et la constipation, les patients ont une capacité fonctionnelle et une QV de degré modéré à élevé et un bas score de symptômes. L'écart minimal d'importance clinique aux échelles du EORTC-QLQ-C30 ou dans les domaines évalués est de 10 points au moins dans la période allant du début de l'étude au cycle 5.

(Le rapport d'orientation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 19 juin 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)

Parmi les aspects de l'état fonctionnel et des symptômes évalués, la douleur est le seul pour lequel se produit un changement (atténuation) d'importance clinique dans la période en question. Les résultats indiquent que le traitement par le cémipimab amène une diminution de la douleur d'importance clinique et stabilise ou ne détériore pas l'état de santé/QV en général, le fonctionnement émotionnel, l'insomnie, la perte d'appétit et la constipation.

Innocuité : profil d'innocuité favorable

Dans l'étude 1540, des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) surviennent chez presque tous les patients traités par le cémipimab (99,0 %). Les EIAT les plus fréquents dans les groupes du CEC métastatique et du CEC localement avancé sont la fatigue (25,4 % et 42,3 %), la nausée (23,7 % et 21,8 %), le prurit (16,9 % et 26,9 %), la toux (15,3 % et 19,2 %), la céphalée (18,6 % et non rapportée), l'éruption cutanée (16,9 % et 12,8 %) et la constipation (16,9 % et 10,3 %). Des EIAT de grade 3 ou plus se produisent chez 44,6 % des patients et des EIAT graves, chez 35,8 % des patients. Des EIAT ont donné lieu à une réduction de dose chez 1,6 % des patients, à une interruption ou un report de dose chez 35,2 % des patients et à un arrêt du traitement chez 7,8 % des patients de l'étude. Cinq patients (2,6 %) sont décédés des suites d'un EIAT; un décès est attribué à l'EIAT.

Limites : pas de données issues de comparaisons directes avec les traitements actuels

En l'absence de comparaisons directes avec répartition aléatoire entre le cémipimab et les traitements utilisés à l'heure actuelle dans la prise en charge du CEC métastatique ou localement avancé, le promoteur a effectué une CTI pour évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives du cémipimab, de la chimiothérapie avec sel de platine et du TSO. Les deux études sur le cémipimab (1423 et 1540) et deux études observationnelles évaluant la chimiothérapie pour l'une (Jarkowski, 2016), le TSO pour l'autre (Sun, 2019) satisfont les critères d'inclusion. Le promoteur a utilisé les données individuelles des patients des deux études sur le cémipimab pour exécuter la CTI selon différentes méthodes : une comparaison naïve non ajustée, une comparaison de traitements simulée (CTS) et une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIDD). La SSP et la SG sont les deux principaux paramètres d'intérêt; le TRO est évalué en tant que paramètre secondaire. Les facteurs pronostiques pertinents susceptibles d'influer sur les

résultats ont été relevés dans le cadre d'une recherche documentaire sélective. Les facteurs pronostiques incorporés au modèle de base de l'analyse de l'étude de Jarkowski (2016) sont le stade de la maladie et l'emplacement de la tumeur; le modèle général comprend ces facteurs pronostiques en plus du genre et du traitement à action générale antérieur. Les facteurs pronostiques inclus dans le modèle de base de l'analyse de Sun (2019) sont l'âge, le stade de la maladie, l'emplacement de la tumeur et le stade tumoral; les facteurs pronostiques inclus dans le modèle général sont ceux du modèle de base auxquels viennent s'ajouter le genre, l'indice fonctionnel ECOG et la radiothérapie antérieure. Les résultats de la CTI suggèrent que le cémiplimab allonge la SG [redacted] et la SSP [redacted] par comparaison avec la chimiothérapie avec sel de platine et allonge la SG [redacted] par comparaison avec le TSO, quel que soit le modèle d'analyse (comparaison naïve, CTS ou CIDDA). *(Le rapport d'orientation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 19 juin 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)* Dans son évaluation de la CTI, l'équipe de spécialistes de la méthodologie du PPEA conclut que les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des effectifs peu nombreux et de l'information insuffisante sur les populations de patients des études observationnelles, qui ne permet pas d'évaluer avec justesse si elles sont représentatives de la population de patients à qui est destiné le cémiplimab. En outre, le modèle de base de la CIS ne tient pas compte des modificateurs de l'effet du traitement et exclut tous les facteurs pronostiques qui ne sont pas statistiquement significatifs dans chaque étude. Pour obtenir une estimation non faussée des différences sur le plan de l'effet du traitement, tous les facteurs pronostiques et les modificateurs de l'effet du traitement pertinents pour chaque paramètre doivent faire l'objet d'un ajustement dans le modèle. L'analyse par la méthode CIDDA est sujette aux mêmes limites apparemment, surtout en ce qui a trait à l'inclusion des principaux facteurs pronostiques et facteurs modificateurs de l'effet.

Besoin et fardeau de la maladie : pas de traitement standard, besoin à combler, options de traitement

Le CEC métastatique ou localement avancé est un cancer rare, mais dévastateur pour lequel il n'y avait pas de traitement de référence autorisé par Santé Canada jusqu'à tout récemment. Le pronostic du cancer inopérable localement avancé ou métastatique à distance est sombre, et le traitement, essentiellement palliatif, consiste en la chimiothérapie ou le TSO. La réponse à la chimiothérapie est relativement faible, de courte durée, avec une survie brève. Certains patients, notamment les personnes âgées, les personnes immunovulnérables et les greffés sont particulièrement à risque de subir une récurrence locale ou éloignée. Cependant, pour beaucoup, ces patients ne sont pas admissibles à la chimiothérapie en raison de leur âge, de troubles comorbides ou de l'immunosuppression. Comme les tumeurs sont le plus souvent localisées à la tête et au cou, elles défigurent le patient et entraînent un déclin du bien-être physique et psychologique. Il y a donc un grand besoin à combler en matière de nouveaux traitements qui pourraient améliorer la QV et allonger la survie, et dont les effets toxiques seraient acceptables dans cette population.

Commentaires de cliniciens inscrits : grand besoin à combler en matière d'options de traitement

Selon les cliniciens qui ont exprimé leur opinion dans l'exposé collectif provenant du comité consultatif sur les médicaments contre le cancer de la peau d'Action Cancer Ontario (ACO), le traitement le plus courant du CEC métastatique ou localement avancé inopérable est le cisplatine avec le 5-fluorouracil ou le cétuximab, mais ces traitements peuvent ne pas convenir aux patients âgés. Les cliniciens soulignent l'immense besoin à combler en matière d'options de traitement pour les patients âgés et les patients greffés d'un organe; cependant, des cliniciens pourraient ne pas vouloir utiliser le cémiplimab dans ce dernier groupe. Si le cémiplimab était remboursé, il serait probablement prescrit comme traitement de première intention et, à terme, il deviendrait l'option de prédilection chez les patients qui ont reçu d'autres traitements. Sur le plan de l'innocuité, le cémiplimab est semblable aux autres inhibiteurs de PD-1. Si la maladie progressait pendant le traitement par le cémiplimab, les cliniciens passeraient à la chimiothérapie, au cétuximab, aux soins palliatifs ou à des essais cliniques évaluant des médicaments expérimentaux. Quant à la posologie du cémiplimab, les cliniciens mentionnent des données publiées qui démontrent que la pharmacocinétique est la même pour la dose fixe que pour la dose calculée en fonction du poids, utilisées dans l'étude 1540. Enfin, les cliniciens s'entendent sur l'utilité de collecter des données probantes du monde réel pour éclairer la question de la posologie du cémiplimab dans cette population de patients atteints d'un CEC.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients au sujet du traitement : options de traitement moins efficaces avec des effets secondaires tolérables

Le CEEP délibère à propos des commentaires de deux groupes de défense des intérêts des patients, le Réseau mélanome Canada (RMC) et la Fondation sauve ta peau (FSTP). Les patients ont subi plusieurs traitements pour leur CEC, y compris la chimiothérapie, la radiothérapie, l'intervention chirurgicale Mohs; ils précisent que plusieurs interventions chirurgicales sont nécessaires en général. Selon eux, il n'y a pas de protocole de chimiothérapie standard. Même si la chimiothérapie contenant du cisplatine est parfois efficace, ce protocole est trop toxique pour la plupart des patients âgés, qui sont ceux le plus souvent touchés par la maladie. Quatre

patients répondants ont reçu le cétuximab, mais leur maladie a progressé pendant le traitement. Les traitements actuels entraînent des effets secondaires physiques, dont la douleur, la défiguration, la paralysie faciale, la démangeaison, le lymphœdème, des cicatrices, la nausée, la faiblesse musculaire, des hématomes et du saignement, ainsi que des effets secondaires psychologiques, dont le stress et la dépression. Les patients soulignent également l'aspect chronophage et les répercussions financières des traitements; de nombreux patients ont eu à consulter de nombreux spécialistes et certains patients ont dû quitter leur emploi en raison de la maladie et du traitement. Des aidants abordent la charge physique, émotionnelle et financière qui vient avec le fait de prendre soin d'une personne atteinte d'un CEC, que ce soit les soins de plaie fréquents, les déplacements fréquents aussi pour se rendre aux rendez-vous médicaux et le soutien psychologique qui leur est nécessaire pour composer avec leur propre dépression ou anxiété. Les patients souhaitent un nouveau traitement qui puisse stopper la progression de la maladie, qui soit moins effrayant, dont les effets secondaires sont tolérables et qui entraîne moins de douleur. Ils souhaiteraient avoir à leur disposition des traitements qui diminuent ou éliminent les interventions chirurgicales et la radiothérapie. Dix des onze patients du RMC qui ont reçu le cémipimab ont manifesté une réponse complète, alors que l'autre a vu la maladie se stabiliser. Les effets secondaires les plus fréquents du cémipimab, selon ce que rapportent ces patients, sont la fatigue, l'éruption cutanée, la douleur musculaire ou articulaire, la fièvre ou des symptômes d'allure grippale; deux patients sont aux prises avec un problème thyroïdien permanent, attribué au traitement. La FSTP indique que la moitié des patients de l'échantillon traités par le cémipimab (trois sur six) n'ont subi aucun effet indésirable, alors que l'autre moitié a ressenti de la fatigue et des troubles gastro-intestinaux. Selon les patients, les résultats du traitement valaient la peine de subir les effets secondaires.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le modèle économique soumis évalue le rapport cout/efficacité (effets cliniques mesurés selon les années de vie gagnées) et le rapport cout/utilité (effets cliniques mesurés selon les années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] gagnées) du cémipimab comparativement à la chimiothérapie (cisplatine et 5-FU) dans le traitement du CEC métastatique ou localement avancé chez le patient qui n'est pas admissible à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives, conformément au critère de remboursement demandé et à l'indication autorisée par Santé Canada. La comparaison avec le TSO (soins palliatifs) est incluse dans une analyse de scénario.

Fondement du modèle économique : intrants cliniques et économiques

Le promoteur a présenté un modèle à survie partitionnée comprenant trois états de santé : avant la progression, après la progression et le décès. L'évaluation économique reprend les données sur l'efficacité clinique (SSP et SG) et sur l'innocuité de l'étude 1540, soit les données de l'analyse d'efficacité mise à jour couvrant tous les patients (CEC métastatique et CEC localement avancé combinés). Les données sur l'efficacité de l'étude sont ajustées dans le cadre d'une CTS (méthode de CTI) pour pouvoir établir des comparaisons avec la chimiothérapie et le TSO, pour lesquels les données d'efficacité sont tirées de publications médicales. Les données d'utilité (avant et après progression) proviennent de l'étude 1540 et de la documentation médicale (désutilité des événements indésirables).

Les couts pris en compte dans l'évaluation économique sont les couts d'acquisition et d'administration des médicaments, les couts des ressources médicales utilisées avant et après la progression de la maladie et les couts de la prise en charge des événements indésirables. Aucun cout n'est associé au TSO.

Couts liés au médicament : couts élevés

Le cémipimab coûte 8 200 \$ le flacon à dose unique de 350 mg ou 5 857,14 \$ le flacon à dose unique de 250 mg. À la posologie fixe recommandée de 350 mg en perfusion IV toutes les trois semaines, le cémipimab coûte 8 200 \$ par cycle ou 10 933,33 \$ par période de 28 jours.

Estimation du rapport cout/efficacité : rapport cout/efficacité du cémipimab très incertain

D'après l'analyse de référence du promoteur (analyse probabiliste), le cémipimab est associé à un cout différentiel de 252 155 \$ pour un bénéfice différentiel de 4,75 années de vie ou de 3,34 AVAQ dans un horizon temporel de 30 ans, ce qui se traduit par un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) estimé de 75 426 \$ l'AVAQ. Les analyses de scénario effectuées par le promoteur démontrent que le choix d'une fonction paramétrique pour modéliser la SSP et la SG avec la chimiothérapie, l'utilisation des résultats de la CTI naïve plutôt que des résultats de la CTS, le traitement par le cémipimab jusqu'à la progression de la maladie et l'analyse par sous-groupe des seuls patients atteints d'un CEC métastatique sont les éléments qui ont la plus grande incidence sur le RCUD (hausse allant jusqu'à 30 000 \$ l'AVAQ). La plus grande partie du gain d'AVAQ (86 %) se produit dans l'état de santé après la progression de la maladie. Le promoteur ne présente pas le gain d'AVAQ obtenu dans la phase d'extrapolation du modèle (soit, après la période à laquelle s'appliquent les données observées), là où l'incertitude est la plus grande. Le plus grand inducteur de cout (61 %) eu égard

au coût différentiel du cémiplimab est le coût du médicament, puis vient le coût de la surveillance après la progression de la maladie (34 %).

Le groupe d'orientation économique (GOE) a cerné des limites dans l'évaluation économique soumise, la plus importante étant la qualité générale des données incorporées au modèle économique. La principale source des intrants sur l'efficacité et l'innocuité est l'étude 1540, une étude de phase II ouverte non comparative à une seule intervention dont les données au sujet des indicateurs de survie ne sont pas définitives (suivi médian de 9,4 mois; petit nombre de patients [aucun du groupe à la dose fixe] à risque passés 18 mois; SG médiane indéterminée encore). Les intrants sur l'efficacité utilisés pour établir l'efficacité clinique comparative sont dérivés d'une CTS qui, de l'avis de l'équipe des spécialistes de la méthodologie du PPEA qui l'a évaluée, comporte d'importantes limites soulevant des préoccupations quant à la validité des estimations obtenues (petit échantillon des études comparatives et information manquante sur des facteurs pronostiques et des facteurs modificateurs de l'effet thérapeutique). L'évaluation économique soumise a d'autres limites, notamment l'omission d'un comparateur important dans l'analyse de référence, l'incertitude quant aux valeurs d'utilité découlant de l'utilisation d'algorithmes de mise en correspondance et la surestimation ou la sous-estimation de certains coûts (liés aux événements indésirables, aux pansements et aux soins palliatifs).

Pour s'attaquer à la question de la grande incertitude au sujet de l'effet à long terme et de l'efficacité comparative du cémiplimab, le GOE a apporté les modifications ci-dessous au modèle économique dans ses réanalyses :

- Utiliser les résultats de la CTI naïve, ce qui donne les estimations les plus prudentes de l'efficacité comparative.
- Limiter l'extrapolation de l'effet du traitement à une période de 18 mois (plutôt que de 36 mois comme l'a fait le promoteur dans son analyse de référence), après quoi les mêmes taux que ceux de la chimiothérapie sont utilisés pour le reste de l'horizon temporel.

(Le rapport d'orientation du PPEA renferme certains renseignements que le fabricant a demandé de tenir confidentiels, en vertu des lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Ces renseignements demeureront caviardés jusqu'au 19 juin 2020, à moins que le fabricant n'autorise leur diffusion publique avant.)

- Corriger le coût des soins de plaie et ceux des soins de fin de vie.

Le GOE a également effectué une analyse séquentielle déterministe où le TSO et la chimiothérapie sont des comparateurs, des scénarios de réduction du prix et des analyses de scénario pour déterminer la limite supérieure de ses réanalyses, notamment :

- Allonger la durée de traitement jusqu'à 24 mois, comme c'est le cas pour d'autres immunothérapies, plutôt que les 22 mois proposés dans l'étude 1540.
- Utiliser la dose calculée en fonction du poids, car c'est la posologie proposée par Santé Canada pour les patients de faible poids.
- Présumer que le traitement dure jusqu'à la progression de la maladie comme il est indiqué dans la monographie approuvée par Santé Canada.

Selon l'estimation la plus plausible du GOE, le coût différentiel du cémiplimab est de 176 966 \$ et son bénéfice différentiel consiste en un gain de 1,48 année de vie ou de 1,06 AVAQ dans l'horizon temporel de 30 ans, ce qui se traduit par un RCUV estimé à 166 221 \$ l'AVAQ. Le GOE en arrive à une limite supérieure de 223 828 \$ l'AVAQ si le cémiplimab est administré jusqu'à ce que la maladie progresse (pas de durée maximale de 22 ou 24 mois). Le coût du cémiplimab est le principal inducteur de coût, et la plus grande partie du gain d'AVAQ (70 %) se produit pendant la période après la progression de la maladie et dans la phase d'extrapolation du modèle. L'analyse séquentielle déterministe révèle qu'à un seuil de disposition à payer inférieur à 52 539 \$ l'AVAQ, le TSO serait l'option préférable. À un seuil de disposition à payer allant de 52 359 \$ à 161 278 \$ l'AVAQ, la chimiothérapie serait l'option préférable, alors que si le seuil de disposition à payer était supérieur à 161 278 \$ l'AVAQ, le cémiplimab serait l'option préférable. Les scénarios de réduction de prix montrent que le prix devrait baisser de 40 % pour que le RCUV soit d'environ 100 000 \$ l'AVAQ, et de 80 % pour que le RCUV soit d'environ 50 000 \$ l'AVAQ.

Le GOE conclut que le modèle soumis est extrêmement sensible aux hypothèses formulées quant à l'efficacité clinique à long terme du cémiplimab et quant à la durée du traitement. Il n'a pu pallier les limites tenant à la qualité des données incorporées au modèle; par conséquent, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats de l'analyse économique.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : ressources additionnelles nécessaires et impact budgétaire tenant surtout à la durée du traitement

Le GCP a déterminé que les facteurs ayant une incidence sur la mise en œuvre du remboursement du cémipimab sont la possibilité de gaspillage de médicament si l'on opte pour la dose calculée en fonction du poids; les ressources en soins de santé supplémentaires nécessaires, ayant trait aux services pharmaceutiques, infirmiers et médicaux et aux consultations en clinique, en particulier pour les patients soumis au TSO qui ne reçoivent pas de traitement à action générale; la surveillance accrue (des réactions à la perfusion et des réactions de nature immunitaire après la perfusion) et les médicaments de soutien (corticostéroïdes et immunosuppresseurs). Le GCP demande également des précisions au sujet de la mise en œuvre et de la population de patients admissibles, de la posologie appropriée, de la durée de traitement et de critères d'arrêt de traitement, de l'ordre optimal des traitements après la progression de la maladie durant le traitement par le cémipimab et de la reprise de traitement. Les recommandations du CEEP au sujet de ces questions figurent à l'annexe 1.

Le promoteur a transmis une analyse d'impact budgétaire (AIB) propre à l'Ontario pour évaluer la faisabilité de la mise en œuvre du remboursement du cémipimab dans le traitement du CEC inopérable métastatique ou localement avancé. Il n'a pas fourni d'analyse applicable à l'ensemble du pays; cependant, la population canadienne pourrait être choisie comme population modélisée. D'après l'AIB du promoteur, les facteurs qui ont la plus grande incidence sur le budget sont la proportion de patients qui ne sont pas admissibles à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives et la part de marché optimiste. Le GOE a cerné plusieurs limites dans l'AIB présentée, notamment la sous-estimation de la part de marché de la chimiothérapie composée de cisplatine et de 5-FU qui, de l'avis du GOC, est le protocole de chimiothérapie le plus fréquemment utilisé au Canada et le traitement qui pâtirait probablement le plus du remboursement du cémipimab; la sous-estimation de la durée du traitement par le cémipimab; l'omission des coûts d'administration; et l'utilisation d'une valeur de surface corporelle sous-estimée dans le calcul de la dose de comparateurs. Le GOE a effectué des analyses exploratoires pour évaluer l'effet de divers paramètres sur le budget, notamment en corrigeant la part de marché de la chimiothérapie cisplatine et 5-FU et en modifiant l'hypothèse voulant que seulement ce protocole de chimiothérapie pâtisse de l'arrivée du cémipimab, ce qui produit une légère hausse (1 %) de l'impact budgétaire triennal, et en faisant passer la durée de traitement de 13,5 mois à 22,9 mois, ce qui produit une hausse plus grande (46 %) de l'impact budgétaire.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Avram Denburg et Anil Abraham Joy, qui étaient absents.
- M. Daryl Bell, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de reconsidération, de délibération et de vote en vue de la recommandation finale.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du cémipimab dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané (CEC), aucun membre n'est en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, personne n'a été exclu du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA. Sanofi Genzyme, en sa qualité de propriétaire principal des données, n'a pas consenti à la divulgation de certains renseignements sur la durée du traitement, la QVLS, les résultats numériques de la CTI et les courbes paramétrées ajustées au mieux utilisées dans l'évaluation économique; en conséquence, ces renseignements ont été caviardés dans le rapport de la recommandation et les rapports d'orientation accessibles au public.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs 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. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de deux ou plus devraient-ils être admissibles au traitement par le cémipimab? • Est-ce qu'il y aurait un besoin limité dans le temps pour les patients qui reçoivent un autre traitement ou chimiothérapie à action générale? 	<ul style="list-style-type: none"> • À l'instar du GOC, le CEEP est d'avis que la question de savoir si le patient à l'indice fonctionnel ECOG de deux ou plus devrait être traité par le cémipimab doit être étudiée au cas par cas; dans certains cas, les troubles comorbides accrus sont à l'origine d'un indice fonctionnel moins bon. • À la mise en œuvre du remboursement du cémipimab, il serait utile que les autorités sanitaires se penchent sur la question du besoin limité dans le temps pour les patients en chimiothérapie systémique.
<ul style="list-style-type: none"> • Quelle est la posologie appropriée (dose fixe de 350 mg toutes les trois semaines ou dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines)? Ces deux schémas posologiques sont-ils interchangeables? Santé Canada recommande la dose fixe et réserve la dose calculée en fonction du poids aux patients de faible poids. Alors, qu'est-ce qu'on entend par faible poids? Qu'en est-il d'une dose calculée en fonction du poids jusqu'à une dose totale de 350 mg (3 mg/kg jusqu'à concurrence de 350 mg toutes les trois semaines)? • Santé Canada préconise le traitement jusqu'à la progression symptomatique de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Quels sont la durée de traitement et les critères d'arrêt recommandés? 	<ul style="list-style-type: none"> • Dans l'étude 1540, le groupe de traitement à la dose fixe est venu s'ajouter plus tard à la suite d'une modification du protocole pour démontrer l'efficacité et l'innocuité comparables des deux schémas posologiques. Le suivi et la durée du traitement (54 semaines) dans ce groupe sont ainsi plus courts que dans le groupe du traitement à la dose calculée en fonction du poids (96 semaines de traitement) afin que la date de fin soit la même dans tous les groupes. Les patients du groupe de la dose fixe ont pu continuer le traitement après la période de l'étude durant le suivi continu. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel la dose fixe pendant 96 semaines est raisonnable vu que c'est la posologie des immunothérapies dans d'autres indications, mais il juge que des données de suivi plus long sont nécessaires pour établir l'interchangeabilité des deux schémas posologiques. Santé Canada a autorisé la posologie en fonction du poids de 3 mg/kg toutes les deux semaines chez les patients de faible poids; le GOC définit le faible poids par un indice de masse corporelle inférieur à 18,5.
<ul style="list-style-type: none"> • Quel est l'ordre du cémipimab par rapport aux traitements offerts actuellement? Quelles sont les options de traitement pour les patients dont la maladie progresse pendant le traitement par le cémipimab? • Que disent les données probantes au sujet du cémipimab dans le traitement de la maladie récurrente ou au sujet de la reprise du traitement par le cémipimab? S'il peut y avoir reprise du traitement, quels sont les critères cliniques? 	<ul style="list-style-type: none"> • En accord avec le GOC et les cliniciens inscrits, le CEEP indique que le cémipimab sera offert dans le traitement de première intention du CEC métastatique ou localement avancé chez l'adulte qui n'est pas candidat à l'intervention chirurgicale ou à la radiothérapie curatives. Les options de traitement offertes lorsque la maladie progresse en dépit du traitement par le cémipimab sont la chimiothérapie, les soins palliatifs ou la participation à un essai clinique. • Environ le tiers des patients (33,7 %) de l'étude 1540 ont reçu un traitement antérieur à action générale; il y a donc des données probantes sur l'utilisation du cémipimab dans le traitement de la maladie récurrente. L'étude 1540 a autorisé la reprise du traitement par le cémipimab chez les patients dont la maladie a progressé dans les six mois de la fin du traitement; cependant, les données sur ces patients ne sont pas disponibles encore. À l'instar du GOC, le CEEP juge raisonnable d'offrir la reprise du traitement par le cémipimab aux patients qui ont répondu au premier traitement, mais dont la maladie progresse six mois ou plus après le traitement.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique.