

## LIBTAYO<sup>MC</sup>

### *Carcinome basocellulaire localement avancé*

#### Avis transmis au ministre en mai 2022

**Marque de commerce :** Libtayo

**Dénomination commune :** Cémiplimab

**Fabricant :** SanofiAven

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 50 mg/ml (7 ml)

#### Refus d'inscription

---

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Libtayo<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

### Évaluation

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ([CSEMI](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont : la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.*

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cémiplimab est un anticorps monoclonal humanisé à haute affinité, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1). Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire par

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

l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. L'interaction entre le récepteur PD-1, exprimé sur les lymphocytes, et ses ligands (PD-L1 et 2), exprimés par les cellules tumorales, inhibe l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. Ainsi, en se liant au PD-1, le cémipimab inhibe l'interaction entre PD-1 et PD-L1/2, ce qui permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et la réactivation de l'immunité antitumorale. Ce médicament s'administre par perfusion intraveineuse en 30 minutes, tous les 21 jours.

Le cémipimab est indiqué pour « le traitement des patients atteints d'un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé ayant déjà été traités par un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog ». Ce médicament est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en monothérapie pour le traitement d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé.

#### **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

Il s'agit de la première évaluation de Libtayo<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

##### **Contexte de la maladie**

Le CBC est le cancer de la peau le plus fréquemment diagnostiqué. Selon les données les plus récentes, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ 78 300 nouveaux cas de cancers de la peau autres que le mélanome ont été diagnostiqués au Canada en 2015 et que 500 personnes en sont décédées (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer 2021). L'incidence réelle est difficile à estimer puisque la plupart des registres provinciaux et territoriaux du cancer ne recensent pas exhaustivement les données sur ces cancers, qui peuvent être diagnostiqués et traités dans des cadres très divers. Environ 1 % des CBC progressent vers un stade localement avancé et moins de 0,1 % vers un stade métastatique (CBCm) (Marzuka 2015, Mohan 2014, Cameron 2019, Stevens 2018).

Le CBC prend naissance dans les kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire ou dans les cellules souches des follicules pileux. Il s'agit d'un cancer à progression lente, qui se propage rarement aux ganglions ou aux autres organes (Campione 2020). La régression spontanée de la tumeur est inexistante. Le CBC touche particulièrement les personnes à la peau claire et affecte plus fréquemment les hommes que les femmes. Les individus atteints d'une naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin) présentent une forte prédisposition au CBC (Bisceglia 2020, Cives 2020). Les sites anatomiques exposés au soleil, notamment la tête, le cou et le tronc, sont plus fréquemment touchés.

La majorité des CBC sont détectés à un stade précoce et traités efficacement par des approches chirurgicales. La radiothérapie est généralement utilisée en présence d'un CBC inopérable, avec des taux de rémission à 5 ans excédant 90 % (Berking 2014, Drucker 2018, Griffin 2016). Elle peut toutefois être contre-indiquée chez certains patients. Généralement, l'espérance de vie des patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) est peu compromise. Les patients qui ne sont pas admissibles à la chirurgie ni à la radiothérapie curatives peuvent recevoir le vismodegib (Erivedge<sup>MC</sup>), un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog (IHH), qui s'administre par voie orale. Or, une résistance ou une intolérance sérieuse entraînant un arrêt de l'IHH sont presque inévitables. À la suite de ce traitement, il n'y a aucun standard de soins. Peu d'options sont disponibles et la démonstration de leur efficacité repose sur des données de très faible qualité. Parmi celles qui sont remboursées, on compte notamment une chimiothérapie de type carboplatine/paclitaxel et l'itraconazole. D'autres traitements,

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

disponibles dans le cadre de protocoles de recherche ou de programmes compassionnels des fabricants, peuvent également être offerts. La population atteinte est généralement âgée et présente fréquemment des comorbidités qui limitent l'accès à ces derniers. Par conséquent, la majorité des personnes atteintes ne reçoit pas de traitement systémique.

### **Besoin de santé**

Le CBC au stade localement avancé est rare. Il entraîne une morbidité importante. En effet, il touche des régions corporelles visibles et est la cause de défiguration secondaire à la maladie et aux chirurgies, et de douleur. Les conséquences de la maladie entraînent un fardeau émotionnel et psychologique important pour les patients. Il est attendu que, en l'absence de traitement, la tumeur croisse graduellement, faisant en sorte que la défiguration s'aggrave, que la qualité de vie du patient diminue ou que la maladie progresse vers un stade métastatique. Il n'existe pas de standard de traitement à la suite du vismodegib. Par conséquent, il y a un important besoin de nouveaux médicaments, permettant d'obtenir une réponse clinique durable, qui réduit ou stabilise la taille de la tumeur tout en diminuant la morbidité. Ces médicaments devraient être dotés d'un profil d'innocuité favorable et améliorer la qualité de vie.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude 1620 (Stratigos 2021b) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données de qualité de vie, dérivées de l'étude 1620 (Stratigos 2021a), ont également été considérées.

#### Étude 1620

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, qui vise à évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité du cémiplimab pour le traitement du CBC métastatique (CBCm) (groupe 1) ou du CBCla (groupe 2). Cette dernière cohorte est celle faisant l'objet de la publication de Stratigos. Elle est composée de 84 adultes atteints d'un CBCla qui ne peuvent être traités par de la radiothérapie ou une intervention chirurgicale curatives. Pour être admis, les patients devaient avoir été traités par un IHH et ne plus être en mesure de le poursuivre, en raison d'une progression de la maladie, d'une intolérance sérieuse ou d'une réponse insatisfaisante définie comme une maladie stable après 9 mois de traitement. Ils devaient également présenter un statut fonctionnel de 0 ou 1, selon l'ECOG, et au moins une lésion mesurable d'après les critères des *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Le cémiplimab était administré par perfusion intraveineuse à la dose de 350 mg toutes les 3 semaines, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition de toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 93 semaines. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration pouvait être interrompue ou la dose, réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective (RTO) déterminée par un comité indépendant. Toute RTO devait être confirmée à 2 reprises, à un intervalle minimal de 4 semaines. L'hypothèse nulle est rejetée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour le taux de réponse est supérieure à 20 %. En l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses, les autres paramètres d'évaluation sont exploratoires. Le tableau suivant fait état des principaux résultats, obtenus dans la population d'ensemble d'analyse intégrale après un suivi médian de 15,1 mois.

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

**Principaux résultats d'efficacité du groupe 2 de l'étude 1620, après un suivi médian de 15,1 mois (Stratigos 2021b, EMA 2021)**

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Cémiplimab (n = 84)	
	Proportion de sujets ou durée	Intervalle de confiance à 95 %
Réponse tumorale objective <sup>b,c,d</sup>	28,6 %	19,2 à 39,5 %
Réponse tumorale objective <sup>b,c,e,f</sup>	31 %	21 à 42 %
Durée médiane de la réponse <sup>b,f,g</sup>	Non atteinte	15 mois à n. e.
Réponse complète <sup>b,f,h</sup>	6,0 %	2,0 à 13,3 %
Contrôle de la maladie <sup>b,f,i</sup>	79,8 %	69,6 à 87,7 %
Survie médiane sans progression estimée <sup>b,f,j</sup>	19,3 mois	8,6 mois à n. e.
Survie globale <sup>f,j</sup>	Non atteinte	n. e.

n. e. : Non estimable.

a Mesuré sur la population d'ensemble d'analyse intégrale.

b Selon l'évaluation du comité indépendant.

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009), modifiés. Ces critères composites associent aux critères RECIST v1.1 des photographies en couleur (lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé, 1979).

d EMA 2021.

e Ce résultat inclut 2 sujets pour lesquels la réponse tumorale objective n'a pas été confirmée avant la date limite de la collecte de données (Stratigos 2021b).

f Paramètre exploratoire.

g Ce résultat porte sur 24 sujets ayant eu une réponse complète ou partielle confirmée avant la date limite de la collecte de données.

h Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation RECIST, v1.1, modifiés.

i Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une stabilisation de leur maladie.

j Selon les estimations Kaplan-Meier.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible qualité méthodologique (phase II, sans comparateur). Cela limite la portée des résultats.
- L'absence de comparateur constitue une limite importante, car elle ne permet pas de bien évaluer l'ampleur de l'effet. Une comparaison avec les meilleurs soins de soutien aurait été souhaitable.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, tels que l'innocuité et la qualité de vie. Cependant, la RTO a été évaluée par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais.
- Le nombre de patients inclus dans la cohorte est jugé adéquat pour cette condition rare.
- Des déviations du protocole sont rapportées chez près de 24 % des patients, ce qui est jugé élevé. Entre autres, 2 patients ont été inclus sans maladie mesurable confirmée. Cela peut engendrer une incertitude quant à l'interprétation des résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour évaluer l'activité antitumorale du cémiplimab chez les patients atteints d'un CBCLa, où l'objectif du traitement est notamment la

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

réduction des lésions. Des données robustes sur d'autres paramètres, tels que le contrôle de la maladie, la durée médiane de la réponse et la qualité de vie, auraient toutefois été également pertinentes. Dans cette étude, celles-ci ne sont qu'exploratoires.

- Le seuil de signification clinique établi, basé sur les études BOLT (Migden 2015) et ERIVANCE (Sekulic 2012), est considéré comme raisonnable par les experts, car ces études portaient sur les IHH, qui sont administrés plus tôt dans le cours de la maladie.
- La durée médiane de suivi est considérée comme adéquate pour évaluer le paramètre d'évaluation principal et l'innocuité.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- L'inclusion des patients ayant une maladie stable comme meilleure réponse aux IHH est remise en question (n = 7/84). Selon plusieurs experts, une maladie stable correspond à un contrôle de la maladie; par conséquent, ces patients auraient dû être exclus.
- Les caractéristiques de base des patients sont assez bien détaillées. Ceux-ci, majoritairement des hommes (67 %), ont un âge médian de 70 ans et un statut de performance de 0 (61 %) ou de 1 (39 %) selon l'ECOG. Près de 71 % des sujets ont eu une progression sous IHH, 38 % étaient intolérants et 8 % avaient une réponse insatisfaisante (maladie stable).
- La population étudiée est jugée peu représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie puisqu'en pratique clinique, les patients sont plus âgés et ont un statut fonctionnel moins favorable que celui rapporté dans cette étude.

Les résultats de l'analyse principale indiquent que le cémiplimab entraîne une RTO chez 28,6 % (n = 24/84) des patients atteints d'un CBCla. L'hypothèse nulle ne peut être rejetée puisque la borne inférieure de l'IC95 % est inférieure au seuil de 20 %. Ce résultat est jugé cliniquement significatif par des experts, mais d'ampleur modeste. Il est à noter que l'INESSS considère ce résultat comme peu robuste en raison des limites méthodologiques énoncées précédemment. Par ailleurs, chez 2 sujets, une RTO a été documentée avant la date limite de collecte de données, mais a été confirmée seulement après cette date. En ajoutant ces 2 personnes au total des répondants, le pourcentage de RTO s'élève à 31 % (IC95 % : 21 à 42 %) et le seuil de signification clinique est atteint, comme le rapporte la publication de Stratigos. Ce dernier résultat n'est toutefois pas en conformité avec le protocole et il doit être interprété avec prudence. Au total, 79,8 % des patients ont obtenu un contrôle de la maladie, qui inclut une stabilisation de la maladie, une réponse partielle ou complète. Ce résultat est jugé intéressant bien qu'il s'agisse d'un paramètre exploratoire. Toutefois, parmi les patients ayant obtenu un contrôle de la maladie, on ne sait pas quelle proportion avait une réponse insuffisante à un IHH en début d'étude et qui aurait pu poursuivre ce dernier traitement. Quant aux paramètres de survie sans progression et de survie globale, les données ne sont pas suffisamment matures pour qu'elles puissent être interprétées avec justesse. De plus, en l'absence d'un groupe comparateur, ces résultats sont difficilement appréciables. Finalement, le fabricant a fourni une mise à jour des données après un suivi médian de ■ mois. La RTO est obtenue chez ■ % des sujets, ce qui corrobore l'analyse principale.

#### *Innocuité*

L'innocuité rapportée inclut l'ensemble de la population de l'étude, soit les cohortes 1 (CBCm) et 2 (CBCla). La grande majorité des patients ont présenté au moins un effet indésirable (97,1 %). Les effets indésirables de tous grades les plus fréquents sont : la fatigue (48,5 %), les douleurs musculosquelettiques (32,6 %), la diarrhée (25,0 %), les éruptions cutanées (22,0 %) et le prurit (19,7 %). Des effets indésirables

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

de grades  $\geq 3$  sont survenus chez 45,7 % des patients, les plus fréquents étant : l'hypertension artérielle et la colite (4,5 % respectivement), la fatigue (3,8 %), ainsi que les infections urinaires (2,3 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 32,6 % des patients. Au moins un effet indésirable lié au système immunitaire a été rapporté dans 58,0 % des cas, y compris 11,6 % de grade  $\geq 3$ . Les plus fréquents de tous grades sont : le prurit (13,0 %), la fatigue (8,7 %), l'hypothyroïdie (8,7 %), la diarrhée (8,0 %) et une éruption cutanée maculopapuleuse (6,5 %). Quatre patients sont décédés dans le groupe 2 durant le traitement, mais aucun décès n'est considéré comme lié au traitement. Dans ce dernier groupe, la proportion d'abandons définitifs de traitement en raison des effets indésirables est de 17,9 %. Ainsi, le profil d'innocuité du cémiplimab est similaire à celui d'autres immunothérapies en cancer. La proportion de sujets ayant présenté un effet indésirable de grade  $\geq 3$  demeure élevée.

### *Qualité de vie*

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude 1620 et a été présentée au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* en 2021 (Stratigos 2021a). Celle-ci a été mesurée au moyen des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire* EORTC-QLQ-C30 et Skindex-16, tous deux reconnus et validés. Les taux de complétion au départ étaient élevés pour les 2 questionnaires. Ensuite, la proportion de patients y ayant répondu a décliné à mesure que se prolongeait la durée de traitement. Les résultats suggèrent une stabilité dans le temps de la qualité de vie globale ainsi que pour la majorité des domaines fonctionnels et des différents symptômes répertoriés au questionnaire QLQ-C30, sauf pour la fatigue, où une détérioration cliniquement significative a été notée aux cycles 7 à 9. Pour le Skindex-16, toutes les échelles sont restées stables, à l'exception de l'échelle émotionnelle où une amélioration cliniquement significative a été remarquée à partir du cycle 4. Le cémiplimab ne paraît donc pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients (hormis la fatigue) et pourrait améliorer certains aspects émotionnels. Toutefois, notons que plusieurs limites restreignent la portée de ces résultats comme le devis ouvert, l'absence de comparateur, la nature descriptive de l'analyse ainsi que le très faible nombre de répondants, particulièrement pour les derniers cycles. Ainsi, à l'issue de cette analyse, l'INESSS ne peut conclure que le cémiplimab entraîne une amélioration de la qualité de vie. De plus, en raison des limites importantes, une incertitude demeure, à savoir si ce traitement permet de maintenir la qualité de vie, ou à tout le moins, permet d'en prévenir la détérioration qui serait attendue en l'absence de traitement.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du cémiplimab, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patients ou d'associations de patients.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens font remarquer que la plupart des CBC se traitent bien, mais que, rarement, ce type de cancer progresse vers un stade localement avancé. Dans ce cas, le vismodegib peut être prescrit aux patients inadmissibles à la chirurgie et à la radiothérapie, mais une progression ou une intolérance à ce médicament est inévitable. L'ensemble des cliniciens consultés reconnaissent donc l'important besoin de santé que vivent les patients atteints d'un CBCla, après avoir été traités par le vismodegib. Bien que la vie de ces patients ne soit généralement pas menacée, ceux-ci présentent souvent des lésions étendues,

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

douloureuses et qui les défigurent, ce qui nuit à leur qualité de vie. Ces patients, qui sont souvent âgés et qui présentent des comorbidités pouvant restreindre l'accès à certains traitements, font face à un important vide thérapeutique. En l'absence de traitement, il est attendu que leur qualité de vie se détériore davantage.

Les cliniciens reconnaissent qu'il aurait été souhaitable d'obtenir des données comparatives. Cependant, certains estiment que pour les patients atteints d'un CBCla, en dépit d'une preuve de faible qualité de son efficacité, le cémiplimab représente une option potentielle, à la suite d'une intolérance ou d'une progression de la maladie avec le vismodegib. Ils sont également d'avis que le cémiplimab peut être une option à tenter chez les patients ayant une maladie stable avec le vismodegib, vu les importantes défigurations parfois invalidantes subies par les patients. Des experts reconnaissent que dans ces cas, une maladie stable peut être acceptable en l'absence de solutions de remplacement, mais peut ne pas satisfaire le patient quand d'autres options de traitement peuvent être tentées, d'où la pertinence, selon certains cliniciens, de leur inclusion dans l'étude 1620. Des experts reconnaissent que la RTO obtenu d'environ 30 % est d'une ampleur modeste et certes moindre que ce qui est obtenu avec le cémiplimab dans d'autres types de cancers cutanés, mais demeure cliniquement significative pour cette population qui ne peut bénéficier d'aucun autre traitement actuellement. Les patients ayant obtenu une RTO semblent par ailleurs profiter d'une réponse durable, comme le suggèrent les données de l'étude 1620. De plus, l'expérience des cliniciens qui administrent le cémiplimab témoignent que le profil d'innocuité est plutôt favorable. Quoique les données de qualité de vie présentent certaines limites, on souligne qu'elles n'ont pas suggéré de détérioration globale, ce qui est tout de même rassurant. Donc, malgré les limites quant à la démonstration de l'efficacité du médicament, certains cliniciens souhaiteraient tout de même avoir la possibilité d'offrir le cémiplimab, puisqu'il pourrait répondre au grand besoin de santé évoqué, particulièrement chez les patients présentant une atteinte très envahissante.

En contrepartie, d'autres cliniciens déplorent la faible qualité de l'étude 1620. Pour eux, l'ampleur du bénéfice pour la RTO d'environ 30 % est décevant, particulièrement lorsque comparé à l'efficacité du cémiplimab observée dans d'autres cancers cutanés. En outre, dans l'analyse principale, le seuil de signification clinique n'est pas atteint, ce qui en fait une étude négative. Les cliniciens soulignent le peu de robustesse du résultat principal, ce qui sème un doute sur l'ampleur de l'effet du cémiplimab. Notamment, l'inclusion des patients dont la maladie était stable sous vismodegib alors que le contrôle de la maladie est un objectif de traitement énoncé par les experts, de même que l'inclusion de 2 patients dont la maladie mesurable n'était pas confirmée au départ, soulèvent une incertitude quant à l'interprétation du paramètre principal. Une comparaison avec les meilleurs soins de soutien est d'autant plus nécessaire. De plus, certains experts ont soulevé que les patients du groupe 2 de l'étude 1620, d'un âge médian de 70 ans, étaient plus jeunes que ceux généralement rencontrés en pratique, ce qui compromet la validité externe. Ainsi, une RTO d'environ 30 %, avec l'incertitude qui entoure ce résultat, n'est pas suffisamment convaincante pour ces cliniciens, considérant également les effets indésirables auxquels seront exposés les patients. Certains cliniciens soulèvent qu'environ 1 patient sur 2 aura un effet indésirable de grade 3 ou plus, effets qui sont gérables pour la plupart, tandis qu'un bénéfice sera observé chez le tiers d'entre eux, tout au plus. Ce ratio est considéré comme peu favorable. Ces cliniciens ne remettent toutefois pas en question le besoin de santé qui demeure très grand. Bien qu'ils reconnaissent que certains patients pourraient probablement tirer bénéfice du cémiplimab, la faiblesse des données et le rapport incertain entre les risques et les bénéfices constituent d'importantes limites.

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

## Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Il existe un besoin de santé non comblé pour les patients atteints d'un CBCla et qui ne peuvent plus recevoir un IHH. Un traitement à ce stade devrait permettre d'obtenir une réponse clinique durable, qui réduit ou stabilise la taille de la tumeur tout en diminuant la morbidité. Ces médicaments devraient être dotés d'un profil d'innocuité favorable et améliorer la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats repose sur une étude de phase II non comparative de faible qualité méthodologique, l'étude 1620. Le groupe 2 de cette étude, incluant 84 patients atteints d'un CBCla, est celui d'intérêt puisqu'il correspond à l'indication octroyée par Santé Canada.
- Les résultats de l'analyse principale montrent que le cémiplimab procure une RTO de 28,6 % chez les patients atteints d'un CBCla. Puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est inférieure au seuil clinique établi, l'hypothèse nulle ne peut être rejetée. De plus, l'INESSS la considère comme peu robuste en raison de limites méthodologiques qui entachent les validités interne et externe de l'étude. Ces résultats sont difficiles à mettre en contexte en l'absence de comparateur.
- Le profil d'innocuité du cémiplimab est similaire à celui d'autres immunothérapies en oncologie. Il occasionne principalement de la fatigue, des douleurs musculosquelettiques, de la diarrhée et des manifestations cutanées. Des effets de grade  $\geq 3$  ont été observés chez près de la moitié des sujets de l'étude. Ceux qui ont été les plus rapportés sont l'hypertension artérielle et la colite.
- Les données de qualité de vie suggèrent que le cémiplimab ne paraît pas avoir un effet préjudiciable sur celle-ci (hormis la fatigue) et pourrait potentiellement améliorer certains aspects émotionnels. Cependant, plusieurs limites restreignent la portée de ces résultats, comme le devis ouvert, l'absence de comparateur, la nature descriptive de l'analyse ainsi que le faible nombre de répondants particulièrement pour les derniers cycles.
- La place du cémiplimab ne fait pas l'unanimité parmi les cliniciens consultés; certains considèrent qu'il s'agit d'une option de traitement potentiellement bénéfique pour cette condition invalidante, alors que d'autres considèrent que le rapport entre les risques et les bénéfices est trop incertain pour recommander ce traitement.

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du cémiplimab n'est pas reconnue pour le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position majoritaire

- L'évaluation de la valeur thérapeutique repose sur une seule étude de phase II, qui est de faible qualité méthodologique.
- Les membres estiment que les nombreuses limites méthodologiques engendrent trop d'incertitude pour leur permettre d'apprécier les résultats d'efficacité du cémiplimab dans

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



l'étude 1620. Le seuil de signification clinique est non atteint à l'analyse principale. De plus, le taux de réponse tumorale objective obtenu est jugé très modeste. Bien que d'autres paramètres soient intéressants, comme le contrôle de la maladie et la durée de la réponse, ceux-ci sont exploratoires et la portée de ces résultats est limitée.

- Le cémiplimab occasionne plusieurs effets indésirables, alors que ses effets thérapeutiques semblent incertains. Conséquemment, il pourrait y avoir plus de risques que de bénéfices pour les patients exposés à ce traitement.
- Bien que les données de qualité de vie ne suggèrent pas d'effets préjudiciables sur celle-ci, elles ne permettent pas de conclure en une amélioration, ce qui aurait pu répondre au besoin de santé exprimé par les cliniciens. En outre, en l'absence de comparateur, il n'est pas possible de savoir si le cémiplimab permet de la maintenir ou d'en prévenir la dégradation qui serait attendue sans traitement.
- Bien que le grand besoin de santé chez la population atteinte d'un carcinome basocellulaire localement avancé soit reconnu, les données évaluées sont insuffisantes pour établir que le cémiplimab pourrait le combler.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- En dépit des limites de l'étude, les résultats sont jugés crédibles. De plus, il est peu probable que des données de meilleure qualité, tirées d'une étude à répartition aléatoire avec un comparateur, soient disponibles pour cette intention de traitement.
- La proportion de patients obtenant une réduction ou une stabilisation de la tumeur est jugée cliniquement significative, bien que la limite inférieure de l'intervalle de confiance du paramètre principal soit inférieure au seuil de signification défini. De plus, cette réponse semble durable dans le temps.
- Près de 80 % des patients ont obtenu un contrôle de la maladie, ce qui correspond à un objectif de traitement acceptable en l'absence d'option thérapeutique.
- Le profil d'innocuité du cémiplimab est tel qu'attendu avec l'immunothérapie. Les toxicités sont gérables par les équipes d'oncologie. Le rapport entre les risques et les bénéfices serait donc plutôt favorable.
- Il est attendu que la qualité de vie se détériorerait dans un groupe recevant les meilleurs soins de soutien, alors qu'elle semble demeurer stable pour les patients ayant reçu le cémiplimab. Il est plausible que le cémiplimab puisse réduire la morbidité associée au CBCla.
- Le besoin de santé à combler est grand. Le cémiplimab pourrait répondre à ce besoin qui ne concerne qu'un petit nombre de patients.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Berking C, Hauschild A, Kölbl O, et coll.** Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(22):389-95.
- **Bisceglia M, Panniello G, Galliani CA, et coll.** Metastatic basal cell carcinoma of the skin: a comprehensive literature review, including advances in molecular therapeutics. *Adv Anat Pathol* 2020;27(5):331-53.
- **Cameron, M.C., Lee E, Hibler BP, et coll.** *Basal cell carcinoma: contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention.* *J Am Acad Dermatol*, 2019;80(2):321-39.
- **Campione E, Di Prete M, Lozzi F, et coll.** High-risk recurrence basal cell carcinoma: focus on Hedgehog pathway inhibitors and review of the literature. *Chemotherapy* 2020;65(1-2):2-10.
- **Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, et coll.** Non-melanoma skin cancers: biological and clinical features. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5394.

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

- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**, *Statistiques canadiennes sur le Cancer 2015*, Toronto (Ontario), Société canadienne du cancer, Editor. 2015. 160 p.
- **Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, et coll.** Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018;169:456-66.
- **Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
- **European Medicines Agency (EMA)**. 20 mai 2021. Assessment report, Libtayo, International non-proprietary name: cemiplimab. Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
- **Griffin LL, Ali FR, Lear JT, et coll.** Non-melanoma skin cancer. *Clin Med (Lond)*. 2016 Feb;16(1):62-6.
- **Marzuka AG, Book SE.** Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015;88(2):167-79.
- **Migden M, Guminski A, Gutzmer, et coll.** Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716-28.
- **Mohan, S.V. et A.L.S. Chang**, *Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations*. Current Dermatology Reports, 2014. 3(1): 40-5.
- **Sanofi-Aventis Canada Inc.** Monographie de produit LIBTAYO<sup>MC</sup>. Laval; 9 novembre 2021.
- **Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et coll.** Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9.
- **Stevens, V.W., Stenehjem DD, Patterson OV et coll.** Characterization and survival of patients with metastatic basal cell carcinoma in the Department of Veterans Affairs: a retrospective electronic health record review. *Arch Dermatol Res*, 2018;310(6):505-13.
- **Stratigos AJ, Chen CI, Ivanescu C et coll.** Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) treated with cemiplimab: Analysis of a phase II, open-label clinical trial. *J Clin Oncol* 2021(a);15\_suppl 9566.
- **Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K et coll.** Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021(b) Jun; 22(6):848-57.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

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