

LIBTAYO^{MC} – Carcinome épidermoïde cutané

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Libtayo

Dénomination commune : Cémipлимab

Fabricant : Sanofi

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 50 mg/ml (5 ml et 7 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Libtayo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané (CEC), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez les personnes qui ne sont pas admissibles à la chirurgie ni à la radiothérapie curatives et qui présentent un statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

Il est à noter que le cémipлимab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du

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 de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cémipimab 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 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 anti-tumorale.

Le cémipimab est indiqué pour « le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives ». L'avis de conformité émis par Santé Canada est conditionnel, notamment, à l'obtention de l'analyse finale de l'étude de phase II (1540). Il s'agit de la première évaluation de Libtayo^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 78 300 nouveaux cas de cancer de la peau, autres que le mélanome, auraient été diagnostiqués au Canada en 2015 et que 500 décès attribuables à ces cancers auraient été enregistrés. Hormis le mélanome, les cancers de la peau représentent les cancers les plus diagnostiqués, avec environ 40 % des nouveaux cas de cancer au Canada. Leur taux d'incidence serait en augmentation depuis les années 1960 au Canada et dans le monde entier, principalement dans la population caucasienne. Les CEC ou les carcinomes spinocellulaires représentent environ 20 % des cancers de la peau autres que le mélanome. Il est estimé que le taux d'incidence du CEC serait de 39,6 pour 100 000 personnes au Canada, ce qui le place au deuxième rang des cancers de la peau diagnostiqués, après le carcinome basocellulaire. Le CEC serait responsable de la majorité des décès liés aux cancers de la peau hors mélanome, avec une survie relative à cinq ans d'environ 95 % (tous stades confondus).

Les CEC atteignent habituellement le cou et la tête, soit dans 70 à 90 % des cas. Les facteurs de risque associés à ce cancer sont l'exposition au soleil (rayons ultraviolets), le vieillissement, l'immunosuppression et certaines infections. La majorité des CEC sont diagnostiqués à un stade précoce et peuvent être traités efficacement par chirurgie. Cette maladie est donc généralement curable. Les personnes atteintes d'un CEC métastatique ou localement avancé et non admissibles à une chirurgie ou une radiothérapie curative, soit un faible pourcentage de patients, sont toutefois confrontés à un mauvais pronostic, avec un taux de survie à cinq ans d'environ 11 %. Ces patients sont majoritairement âgés et une chirurgie entraînerait une importante morbidité chez ces personnes. Il est à noter que le risque de développer un CEC chez les patients qui ont reçu une transplantation est augmenté de 40 à

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).

250 fois par rapport à la population générale. Entre 5 et 23 % des patients atteints d'un CEC métastatique sont immunosupprimés (Genders 2018).

Aux patients présentant une maladie métastatique ou localement avancée non résécable, une chimiothérapie systémique à base de platine en association avec le 5-Fluorouracile (5-FU) et une thérapie se liant au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) peuvent être administrées. Ces traitements n'ont toutefois jamais fait l'objet d'une évaluation et ne sont pas inscrits pour le traitement du CEC localement avancé ou métastatique.

Besoin de santé

Actuellement, il n'existe pas de thérapie standard pour le traitement du CEC localement avancé ou métastatique, en raison du faible niveau de preuve des études évaluant les chimiothérapies et les thérapies anti-EGFR. La chimiothérapie à base de platine permet d'obtenir rapidement un pourcentage de réponse objective élevé, mais la durée de cette réponse est généralement courte. De plus, elle est accompagnée d'effets indésirables non négligeables tels que la néphrotoxicité, la toxicité de la moelle osseuse et l'ototoxicité. En raison du profil d'innocuité ainsi que de l'âge avancé des personnes atteintes d'un CEC localement avancé ou métastatique, peu de patients peuvent recevoir ce type de chimiothérapie. Quant aux thérapies ciblées visant l'EGFR, ces molécules sont très rarement utilisées en monothérapie. En effet, les traitements anti-EGFR sont généralement associés à la radiothérapie ou la chimiothérapie pour augmenter leur efficacité. Certains patients très âgés ou avec des comorbidités importantes ne peuvent recevoir que les meilleurs soins de soutien. Il existe donc un besoin important de rendre disponibles des traitements pouvant augmenter la survie, qui sont bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie des patients ayant un CEC métastatique ou localement avancé et n'étant pas admissibles à une chirurgie ou une radiothérapie curative.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, la publication de Midgen (2018), complétée par deux présentations orales effectuées au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (Guminski 2019, Midgen 2019), et une comparaison indirecte par appariement non publiée, sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

La publication de Midgen (2018) avait pour but de rapporter les résultats de la phase I (1423) des cohortes d'expansion des patients atteints d'un CEC localement avancé ou métastatique ainsi que ceux de l'analyse primaire de la phase II (1540) de la cohorte de sujets atteints d'un CEC métastatique.

L'étude 1423 est un essai de phase I à devis ouvert et non comparatif. Les cohortes d'intérêt sont celles d'expansion portant sur 16 patients atteints d'un CEC métastatique et 10 patients ayant un CEC localement avancé. Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ceux atteints d'un CEC localement avancé ne devaient pas être admissibles à une chirurgie curative. Le cémplimab était administré par voie intraveineuse à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 48 semaines. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le paramètre d'évaluation principal est l'évaluation de l'innocuité. Aucun test d'hypothèse formel n'a été effectué.

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 1540 est un essai de phase II à devis ouvert et non comparatif. Cet essai comprend trois groupes; seuls les résultats du groupe 1, comprenant 59 patients atteints d'un CEC métastatique, ont été présentés dans la publication de Midgen (2018). Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Ceux-ci ont reçu le cémiplimab par voie intraveineuse à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 96 semaines. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Il est à noter que les patients qui ont eu une réponse complète après un minimum de 48 semaines de traitement pouvaient cesser le cémiplimab. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective évalué par un comité indépendant. En l'absence de comparateur, les investigateurs ont déterminé un seuil de signification clinique pour le taux de réponse de 15 % pour les patients atteints d'un CEC métastatique.

Les principaux résultats obtenus dans les études de phase I et II, après un suivi médian de 11 mois et 7,9 mois respectivement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études de phase I et du groupe 1 de la phase II (Midgen 2018)

Paramètre d'efficacité	Phase I n = 26	Phase II n = 59
Taux de réponse objective ^a	50 %	47 %
Réponse complète	0 %	7 %
Réponse partielle	50 %	41 %
Contrôle durable de la maladie ^b	65 %	61 %
Temps médian avant une réponse complète ou partielle	2,3 mois	1,9 mois
Survie sans événement estimée à 12 mois ^c	s. o.	53 %
Survie globale estimée à 12 mois ^c	s. o.	80,6 %

s. o. : Sans objet.

a Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009). Un critère composite ou clinique a été utilisé chez les patients qui avaient des lésions externes visibles.

b Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète ou partielle et qui n'ont pas progressé après 105 jours.

c Résultats estimés à partir de l'estimation de Kaplan-Meier.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de la publication de Midgen (2018) sont les suivants :

- L'étude est d'un faible niveau de preuve, en raison du devis et de l'absence de groupe comparateur. Toutefois, le niveau de preuve des études appuyant la pratique actuelle d'administrer certaines chimiothérapies pour traiter le CEC localement avancé ou métastatique est généralement faible.
- Les comparateurs jugés intéressants auraient été une chimiothérapie à base de platine ou les meilleurs soins de santé. Toutefois, en absence de thérapie standard à ce stade de la maladie, les experts consultés mentionnent qu'il est difficile de déterminer le comparateur le plus pertinent.
- Le paramètre principal d'évaluation de la publication de Midgen (2018) est jugé acceptable dans le contexte du CEC puisque, pour ces cas précis, le but est de diminuer rapidement la morbidité de la maladie. Toutefois, le paramètre jugé le plus intéressant est la survie globale. Il est à noter qu'aucune donnée dans la littérature scientifique n'appuie un lien entre le taux de réponse et la survie globale en CEC.

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).

- En ce qui a trait au plan statistique, les experts consultés notent qu'il est difficile d'évaluer la justesse du seuil préétabli de l'étude de phase II déterminant la signification clinique pour le taux de réponse, car il n'existe pas de traitement standard pour des patients à qui aucun traitement adéquat ne peut être offert.
- Puisqu'aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été effectué pour les paramètres secondaires, ils sont considérés comme exploratoires.
- Il est à noter que la portée de l'étude de phase I est limitée en raison du devis de cet essai et de l'absence de test d'hypothèse, et que le paramètre principal est l'évaluation de l'innocuité.

En ce qui concerne la validité externe de l'étude, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 72 ans, dont la majorité était âgée de 65 ans ou plus, et plus de 80 % étaient des hommes. Les sujets avaient majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 1 et présentaient un CEC au niveau du cou ou de la tête. Pour l'essai de phase II, 37,3 % des sujets avaient eu une seule thérapie antérieure et 18,7 % avaient reçu deux traitements ou plus. Les traitements reçus sont notamment un anticorps monoclonal, une platine et une taxane. Il est à noter que 84,7 % des patients avaient été traités par radiothérapie. Pour ces derniers, une progression de la maladie après la radiothérapie devait être confirmée.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait aux durées de traitement permises dans les études, celles de l'essai de la phase I et du groupe 1 de la phase II sont très différentes, soit un maximum de 48 et 96 semaines, respectivement. Cela constitue une limite importante des études, car cela a pu avoir eu un impact sur les résultats observés. Pour la publication de Midgen, une durée médiane d'exposition au cémipimab pour l'essai de phase I de 36 semaines est observée. Environ le tiers des patients (34,6 %) ont complété les 48 semaines de traitement ou plus. Un seul patient prenait encore le cémipimab au moment de la présente analyse. Pour l'étude de phase II, la durée médiane d'exposition au cémipimab est de 32,7 semaines. Il est à noter que 27,1 % des patients ont reçu 48 semaines de traitement ou plus.

Les résultats montrent que le taux de réponse objective est d'environ 50 % dans les deux études, ce qui est jugé important. Aucune réponse complète n'a été observée dans l'étude de phase I, tandis que 7 % des patients de l'essai de phase II ont obtenu une telle réponse. Le temps médian avant une première réponse est d'environ deux mois. Les réponses obtenues semblent soutenues, avec un contrôle de la maladie après 105 jours chez environ 60 % des patients. Les survies médianes sans progression et globales n'ont pas été atteintes; les résultats estimés à 12 mois sont respectivement de 53 % et 80,6 %. Ces paramètres sont toutefois exploratoires. Bien que tous les résultats obtenus soient intéressants, en absence de comparateur, en raison du caractère exploratoire de certaines analyses ainsi que du faible nombre de patients, il est impossible de connaître l'ampleur différentielle réelle de ceux-ci par rapport à ceux d'autres thérapies administrées à ce stade de la maladie.

En ce qui a trait à l'innocuité observée dans l'étude de phase II, les effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus sont survenus chez 42 % des patients. Les principaux sont la pneumonite (3 %), la diarrhée (2 %), la fatigue (2 %), la constipation (2 %) et l'anémie (2 %). Il y a eu trois décès liés aux effets indésirables du cémipimab, soient des complications dues à une pneumonie, une hypercalcémie avec

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).

thrombose veineuse profonde et un décès de cause inconnue. L'arrêt du cémiplimab a été nécessaire chez 7 % des patients. Les effets indésirables rapportés lors de la phase I sont similaires à ceux de la phase II. Bien que les études soient non comparatives, les experts sont d'avis que le cémiplimab semble moins toxique que la chimiothérapie à base de platine et les thérapies ciblées. Les effets indésirables du cémiplimab seraient toutefois probablement plus importants que ceux associés aux meilleurs soins de soutien.

Mise à jour des données du groupe 1 de l'étude 1540

Cette analyse avait pour but de rapporter les résultats du groupe 1 de la phase II après un suivi médian de 16,5 mois (Guminski 2019). La durée médiane d'exposition au cémiplimab est passée de 32,7 semaines à environ 60 semaines; 22 % des patients ont complété le traitement planifié. Les résultats montrent que le taux de réponse objective est similaire à celui obtenu à l'analyse primaire, soit 49,2 %. Il est à noter que le pourcentage de réponses complètes a doublé; il est maintenant de 16,9 %. Une réponse de 12 mois ou plus a été obtenue chez 22 patients. La médiane de la survie sans progression est maintenant atteinte; elle est de 18,4 mois. Toutefois, celle de la survie globale n'a toujours pas été atteinte. Les résultats obtenus suggèrent que la survie globale estimée à 24 mois est de 70,6 %. En ce qui a trait à l'innocuité, il n'y a pas eu d'éléments supplémentaires pertinents par rapport à l'analyse primaire. Pour cette analyse, des données de qualité de vie ont été publiées par l'European Medicines Agency (EMA 2019). Les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de changement majeur de la qualité de vie générale par rapport aux valeurs initiales, sauf une légère réduction de la douleur. Or, il est difficile d'apprécier le réel impact du cémiplimab sur la qualité de vie, en raison du devis ouvert, de l'absence de comparateur et de la nature exploratoire de cette analyse.

Analyse primaire des données du groupe 2 de l'étude 1540

Cette analyse avait pour but de rapporter les résultats de l'analyse primaire du groupe 2 de la phase II, qui était composé de patients atteints d'un CEC localement avancé (Midgen 2019). Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne devaient pas être admissibles à une radiothérapie ou une chirurgie curative. Le cémiplimab était administré par voie intraveineuse à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 96 semaines. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les caractéristiques de base des patients sont très semblables à celles du groupe 1. Il est à noter toutefois que peu de patients avaient reçu au moins un traitement antérieur (15,4 %) et qu'environ 55 % des patients avaient été traités par radiothérapie. Les raisons pour lesquelles la chirurgie et la radiothérapie curative n'étaient pas possibles, chez les patients inclus dans cette étude, ont été jugées adéquates.

Après un suivi médian de 9,3 mois et une durée médiane d'exposition au cémiplimab d'environ 32 semaines, les résultats montrent que le taux de réponse objective est de 43,6 %, dont 12,8 % sont des réponses complètes. Ces résultats pourcentages sont jugés significatifs. Les réponses obtenues semblent soutenues, avec un contrôle de la maladie chez 62,8 % des patients et une réponse de 12 mois ou plus pour 12 patients. Il est à noter que les survies médianes sans progression et globale n'ont pas été atteintes. Les résultats obtenus suggèrent que la survie sans progression et la survie globale estimées à 12 mois sont respectivement de 58,1 % et 93,2 %. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées, notamment selon la raison pour laquelle une chirurgie n'était pas possible et selon

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'expression du PD-L1. Toutefois, ces analyses sont exploratoires; aucune conclusion ne peut donc en être tirée.

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives, le fabricant a soumis une comparaison indirecte qui avait pour but d'estimer l'efficacité du cémipimab par rapport à celle des interventions disponibles pour traiter le CEC localement avancé ou métastatique, soient les chimiothérapies, les thérapies ciblées et les meilleurs soins de soutien. Elle comprend trois analyses : naïve, ajustée précitée et ajustée par appariement. Les données cliniques documentant cette comparaison sont issues des études 1540 et 1423 ainsi que de deux études rétrospectives (Jarkowski 2016, Sun 2019).

Cette analyse comporte plusieurs limites méthodologiques. En effet, le devis des études incluses dans la comparaison était très faible. De plus, trois études comprenaient un petit échantillon de patients. Il est noté que les définitions des paramètres d'évaluation des études sont différentes et que les posologies des comparateurs sont inconnues. Enfin, certaines caractéristiques de base des sujets, jugées importantes, sont manquantes ou différentes d'une étude à une autre. C'est notamment le cas pour le statut de performance selon l'ECOG et l'immunosuppression. En raison de l'ensemble de ces éléments, les analyses comprises dans cette comparaison indirecte ne sont pas retenues pour l'évaluation de ce dossier.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du cémipimab, l'INESSS a reçu une lettre de l'organisme *Melanoma Network of Canada*.

L'organisme a envoyé un sondage à des patients atteints de CEC. Puisqu'il y avait peu de patients au Canada, le questionnaire a aussi été envoyé à des patients des États-Unis et de l'Australie. En tout, 137 personnes ont répondu au sondage, dont 42 provenant du Québec, 8 des États-Unis et 1 de l'Australie. Il est à noter que 44 de ces personnes étaient des aidants naturels et que seulement 11 personnes sur les 137 répondants avaient reçu le cémipimab.

L'organisme note qu'en absence de traitement standard, une nouvelle thérapie est essentielle non seulement à la survie des patients, mais surtout à leur qualité de vie. Les traitements actuels sont insuffisants et inefficaces. La plupart des patients touchés par cette maladie sont âgés et ont un système immunitaire compromis ou ne peuvent guérir de façon adéquate. Les interventions avec la radiothérapie et la chirurgie sont traumatisantes chez cette population. La défiguration qui en résulte a un immense impact négatif sur ceux-ci, autant émotionnellement que physiquement. Cela peut mener à des dépressions sévères et à l'isolement pour plusieurs patients. Le type de patients atteints de cette maladie n'a pas souvent accès à un aidant naturel. De plus, les visites en clinique sont fréquentes avec les traitements actuellement disponibles. Le stress et les coûts associés aux déplacements ont aussi un impact négatif sur la qualité de vie de ces personnes. Sur les 11 patients qui ont reçu le cémipimab, 10 ont eu une réponse complète et la maladie s'est stabilisée chez une personne. Tous s'entendent pour dire que leur qualité de vie s'est nettement améliorée. Ils soulignent aussi que le cémipimab s'administre facilement et qu'il est associé à peu d'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).
--

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent donc des cliniciens qu'il a consultés.

Les cliniciens mentionnent que le cémipimab apparaît comme étant un traitement efficace, aux effets indésirables reconnus peu fréquents en pratique avec l'immunothérapie. Cette molécule permet l'obtention de taux de réponses importants au sein d'une population très ciblée, pour laquelle les options thérapeutiques sont très limitées. Ils précisent toutefois qu'il ne serait pas pertinent cliniquement d'administrer le cémipimab à des patients qui seraient admissibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie curative puisque le traitement par cette molécule est à visée palliative. En l'absence d'étude de haut niveau preuve, les cliniciens se réfèrent à ce qui est obtenu habituellement avec l'immunothérapie dans d'autres cancers. Ainsi, un clinicien souligne que le plateau de la réponse observé en général avec l'immunothérapie, notamment en mélanome, est très intéressant. En effet, les patients qui ont reçu de tels traitements et qui y répondent vont y répondre à long terme, de façon soutenue, alors qu'avec la chimiothérapie, il n'y a pas cet effet. Les résultats présentés dans la publication de Midgen sont donc similaires à ce qui était attendu. En ce qui a trait à la durée de traitement, puisque celle de l'essai de phase I diffère de celle de l'étude de phase II, les cliniciens sont d'avis qu'elle devrait être au choix du médecin traitant en partenariat avec le patient, d'autant plus que Santé Canada recommande de poursuivre le cémipimab jusqu'à ce que la maladie devienne symptomatique, à moins d'effets toxiques inacceptables.

Concernant la dose de cémipimab, la posologie recommandée par Santé Canada est une dose fixe de 350 mg toutes les trois semaines; la dose de 3 mg/kg serait réservée aux patients de faible poids. Cette recommandation est basée sur une pharmacocinétique similaire entre les deux posologies (Midgen 2019), ce qui permet l'extrapolation des données d'efficacité et d'innocuité obtenues avec la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines à celle de 350 mg toutes les trois semaines. Il est à noter que le groupe 3 de l'étude 1540 comprenait des patients atteints d'un CEC métastatique recevant cette dose. Une affiche présentée au dernier congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (Rischin 2019) compare les données d'efficacité et d'innocuité du groupe 1 et du groupe 3 de l'étude 1540. Les résultats obtenus appuient l'hypothèse d'une similitude entre ces deux posologies. Ainsi, les cliniciens mentionnent qu'ils vont préférer utiliser la dose fixe de cémipimab en raison de la diminution du nombre de visites à l'hôpital et de la réduction du gaspillage de médicament.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI et du CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du cémipimab pour le traitement du cancer épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative est démontrée.

Motifs de la position unanime

- Les études 1423 et 1540 sont respectivement des essais de phase I et II, non comparatifs et à devis ouvert. Il s'agit d'un faible niveau de preuve. Toutefois, le CEC localement avancé ou métastatique est somme toute une maladie rare pour laquelle peu de données de niveau de preuve élevée existent.

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).

- Les résultats suggèrent un taux de réponse objective important d'environ 50 %.
- En l'absence de comparateur, il est difficile de comparer l'efficacité du cémiplimab à celle, notamment, de la chimiothérapie à base de platine. Toutefois, la durée de la réponse semble plus longue avec cette thérapie ciblée. De plus, l'innocuité semble meilleure avec le cémiplimab qu'avec les traitements utilisés à ce stade de la maladie, plus particulièrement par rapport aux chimiothérapies.
- Malgré les incertitudes quant à son efficacité par rapport aux autres traitements actuellement utilisés en CEC localement avancé ou métastatique, le cémiplimab comblerait partiellement un besoin de santé jugé important en l'absence de traitement standard. De plus, c'est le seul traitement commercialisé au Canada pour les patients qui présentent un CEC métastatique ou localement avancé et qui ne sont pas admissibles à une chirurgie ni une radiothérapie curatives.
- L'INESSS juge qu'il est pertinent que le cémiplimab soit administré seulement aux patients qui ne seraient pas admissibles à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative, puisque le traitement par cette molécule est à visée palliative.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Les prix de vente soumis pour des fioles de 250 mg et 350 mg de cémiplimab sont respectivement de 5 857,14 \$ et de 8 200 \$. Ainsi, selon la posologie utilisée, 350 mg une fois toutes les 3 semaines ou 3 mg/kg toutes les 2 semaines, le coût par période de 21 jours de traitement serait respectivement de 8 200 \$ et 8 786 \$ pour un patient d'un poids inférieur à 84 kg. Ces coûts sont plus élevés que ceux de certains de ses comparateurs, les associations cisplatine/5-FU (45 \$) et carboplatine/5-FU (51 \$). Ces coûts sont calculés pour un patient présentant un poids moyen de 70 kg et une surface corporelle de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du cémiplimab comparativement à la chimiothérapie pour le traitement du CEC. Elle repose sur la comparaison indirecte ajustée, dont les conclusions n'ont pas été conservées, pour les raisons énoncées précédemment. Pour cette raison, l'INESSS ne retient pas cette analyse pharmacoéconomique.

Ainsi, en l'absence de données comparatives fiables, l'efficacité du cémiplimab ne peut être évaluée, mais d'autres indicateurs économiques ont été générés. À raison de 350 mg de cémiplimab administré toutes les trois semaines, selon les données incluses dans le modèle pharmacoéconomique, dérivées des études 1423 et 1540, la durée de traitement serait estimée en moyenne de ■ mois, ce qui correspond à un coût moyen par patient d'environ ■ \$. Si une durée maximale de traitement de 24 mois était instaurée pour le cémiplimab, conformément au protocole de l'étude clinique, son coût de traitement moyen serait inférieur (165 836 \$). Ces coûts de traitement sont plus élevés que celui des traitements inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*. En effet, pour une durée moyenne de traitement de ■ mois avec l'une des chimiothérapies, le coût moyen par patient serait estimé à environ 1 000 \$.

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).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du cémiplimab pour le traitement du CEC est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de cancer de la peau de type non-mélanome au Canada	81 274	83 290
Proportion de Québécois	█ %	22,6 %
Proportion de CEC	█ %	20 %
Proportion de cas métastatiques	█ %	5 %
Proportion de cas localement avancés	█ %	25 %
Proportion de cas non admissibles à la radiation ou à la chirurgie		
Cas métastatiques	s. o.	77 %
Cas localement avancés	█ %	10 %
Proportion admissible à une médication	█ %	95 %
Population admissible (sur 3 ans)	█, █ et █	229, 230 et 232
Population admissible selon une approche alternative dérivée des données de vie réelle (sur 3 ans)	s. o.	46, 46 et 46 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition actuelle du marché	Cisplatine : █ % Cisplatine/Paclitaxel : █ % Cisplatine/5-FU : █ %	Carboplatine/5-FU : 35 % Cisplatine/5-FU : 35 % MSS: 30 %
Parts de marché (sur 3 ans)	█ %, █ % et █ %	95 %, 95 % et 95 %
Provenance des parts de marché	█	Proportionnelle aux parts de marché actuelles
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Introduction des patients dans l'analyse	Instantanée	Progressive
Coût de traitement (3 ans)		
Cémiplimab	█ \$	217 556 \$ ^{b,c}
Cisplatine	█ \$	s. o.
Cisplatine/paclitaxel	█ \$	s. o.
Cisplatine/5-FU	█ \$	847 \$
Carboplatine/5-FU	s. o.	956 \$

5-FU : 5-Fluorouracile; CEC : Carcinome épidermoïde cutané; MSS : Meilleurs soins de soutien; s. o. : Sans objet.

- Cette estimation a été élaborée à partir des données recueillies sur le nombre de patients déjà pris en charge avec ce médicament, combinées à l'avis d'experts, ce qui permet d'estimer que le nombre de nouveaux cas annuels atteindrait 46 environ.
- Cette estimation a été calculée avec la posologie la moins coûteuse des deux, à savoir l'administration de 350 mg de cémiplimab toutes les 3 semaines.
- Le coût de traitement des patients jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à un maximum de 2 ans serait plutôt de 165 836 \$.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de █ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de █ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé.

L'INESSS considère que l'estimation de la population admissible au traitement est sujette à une incertitude particulièrement grande. Deux approches méthodologiques ont été considérées, soit celle dite épidémiologique et celle basée sur les données de vie réelle. En ce qui concerne l'approche

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).

épidémiologique, quelques hypothèses du fabricant ont été modifiées après l'appréciation des données issues de la documentation scientifique. À cet égard, l'INESSS modifie notamment la proportion de cas localement avancés ou métastatiques (respectivement 25 % et 5 %) et estime donc que la population cible pourrait atteindre 227 nouveaux cas annuellement. Les données issues de la documentation scientifique peuvent toutefois présenter des discordances. Cela est essentiellement dû au fait que ces stades de la maladie sont peu fréquents, que de nombreux patients ne sont pas traités et, enfin, que cette maladie est corrélée à l'environnement des patients (climat, organisation du système de santé, prise en charge de ceux-ci, etc.), ce qui altère le niveau de confiance de l'INESSS quant à l'exactitude de ces données.

Concernant l'approche basée sur les données de vie réelle, les données recueillies sur le nombre de patients déjà pris en charge avec ce médicament, combinées à l'avis d'experts, permettent d'estimer que le nombre de nouveaux cas annuels atteindrait plutôt 46, au minimum. Étant donné que l'INESSS ne juge pas être en mesure de discriminer laquelle de ces deux méthodes offre l'estimation la plus crédible, compte tenu des informations disponibles, le nombre de nouveaux cas annuels de CEC admissibles au cémiplimab pourrait se situer dans une plage de valeur allant de 46 patients à 227 patients.

Pour ce qui est des autres paramètres de l'analyse d'impact budgétaire, l'INESSS a effectué plusieurs modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché : L'INESSS a rehaussé les parts de marché prévues par le fabricant. En raison de l'absence de traitement efficace et peu toxique pour traiter cette affection, les experts estiment que le cémiplimab serait préféré aux autres options thérapeutiques dans la quasi-totalité des cas. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Introduction des patients dans l'analyse : Plutôt que de considérer que l'ensemble des patients de la première année seront traités dès le premier jour, comme le fabricant l'a modélisé, l'INESSS considère que leur incidence serait plutôt progressive. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Coûts de traitement au cémiplimab : Dans l'analyse proposée par le fabricant, les patients sont traités jusqu'à la progression ou sur une durée [REDACTED]. Or, l'indication octroyée par Santé Canada n'inclut pas ce critère limitatif. L'INESSS a plutôt retenu que les patients pouvaient être traités jusqu'à la progression de la maladie, ce qui augmente la durée moyenne de traitement ([REDACTED] mois). Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire. Toutefois, une analyse exploratoire intégrant une durée maximale de traitement de deux ans a été réalisée.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription de Libtayo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements				
Estimation basse	2 578 859 \$	6 035 345 \$	8 582 241 \$	17 196 445 \$
Estimation haute	12 742 636 \$	29 932 224 \$	42 690 243 \$	85 365 103 \$
Nombre de personnes				
Estimation basse	44	68	88	132 ^a
Estimation haute	218	341	429	691 ^a
IMPACT NET				
Établissements				
Estimation basse	2 567 777 \$	6 012 686 \$	8 554 615 \$	17 135 078 \$
Estimation haute	12 688 402 \$	29 819 128 \$	42 551 313 \$	85 058 843 \$

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients peuvent poursuivre leur traitement d'une année à l'autre.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 17 à 85 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au cémipimab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 132 à 691 patients seraient traités au cémipimab au cours de ces années.

Notons qu'en supposant une durée maximale de traitement de deux ans pour les patients recevant le cémipimab, ces coûts seraient réduits à 15,8 M\$ et 78,7 M\$ pour les estimations basse et haute, respectivement.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du cémipimab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé entre à 5,7 et 28,4 M\$. Afin de mettre en perspective ces coûts avec ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

<p>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).</p>

Coût d'opportunité lié à l'inscription de Libtayo^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 5 711 693 \$ (estimation basse) et 28 352 948 \$ (estimation haute)

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement d'un cancer cutané épidermoïde	Coût additionnel moyen par patient :	
Estimation basse	85 675 \$	67 personnes
Estimation haute	86 092 \$	329 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	68 816 heures 341 602 heures
Estimation basse		
Estimation haute		
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	76 places 379 places
Estimation basse		
Estimation haute		
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	76 lits 378 lits
Estimation basse		
Estimation haute		
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	23 700 jours 117 647 jours
Estimation basse		
Estimation haute		

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont majoritairement d'avis d'inscrire le cémiplimab sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

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

Motifs de la position majoritaire

- L'efficacité repose principalement sur un taux de réponse objective d'environ 50 % obtenue dans deux études de faible niveau de preuve.
- En l'absence de comparateur, il est difficile de comparer l'efficacité du cémiplimab à celle des traitements actuellement utilisés. Toutefois, l'innocuité semble meilleure avec le cémiplimab qu'avec les chimiothérapies à base de platine utilisées à ce stade de la maladie.
- Malgré les incertitudes quant à son efficacité comparative, le cémiplimab comblerait partiellement le besoin de santé à ce stade de la maladie.
- Les résultats générés par l'analyse pharmacoéconomique soumise sont empreints d'une incertitude trop grande pour soutenir la prise de décision. Par conséquent, compte tenu de l'information disponible, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité du cémiplimab.

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).

- La population admissible au cémipimab ne peut être mesurée précisément. Il est estimé que de 46 et 227 patients annuellement pourraient nécessiter un tel traitement. Pour cette raison, l'impact budgétaire calculé varie de 17 à 85 M\$. Celui-ci est jugé élevé.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que la valeur thérapeutique soit reconnue, elle est basée sur des données de faible niveau de preuve. De plus, il y a une grande incertitude sur la valeur comparative du cémipimab par rapport aux autres traitements administrés à ce stade de la maladie, en raison de l'absence de comparateur dans les études 1423 et 1540.
- Les motifs de la position majoritaire concernant la pharmacéconomie et l'analyse d'impact budgétaire s'appliquent aussi à la position minoritaire.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du cémipimab pour le traitement du CEC localement avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Quel que soit le poids des patients considérés, si on retient les pertes en médicament, la dose fixe de 350 mg toutes les trois semaines réduit les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids (3 mg/kg toutes les deux semaines). Par conséquent, en tenant compte de la disponibilité de la teneur de 350 mg, celle de 250 mg est cliniquement et économiquement moins pertinente.
- Chaque réduction de 1 % du prix du cémipimab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 171 964 \$ (estimation basse) et 853 651 \$ (estimation haute).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;228–47.
- **European medicines agency.** Assessment report – Libtayo. 2019. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Genders RE, Onsinga JAJ, Tromp EE, et coll.** Metastasis risk of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and immunocompetent patients. Acta Derm Venereol 2018;98(6):551-5.
- **Guminski A, Lim AM, Khushalani NI, et coll.** Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti/PD-1, in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (group1): 12-month follow-up. Présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology, 1 au 4 juin 2019, Chicago, Illinois.
- **Jarkowski A, Hare R, Loud P, et coll.** Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): The Roswell Park experience and a review of the literature. Am J of Clin Oncol 2016;39(6):545-48.
- **Midgen MR, Khushalani NI, Chang ALS, et coll.** Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology, 1 au 4 juin 2019, Chicago, Illinois.
- **Midgen MR, Paccaly AJ, Papadopoulos KP, et coll.** Pharmacokinetic (PK) analysis of weight-based and fixed dose cemiplimab in patients with advanced malignancies. Affiche présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology, 27 septembre au 1^{er} octobre 2019, Barcelone. Espagne.
- **Midgen MR, Rischin D, Schmuls CD, et coll.** PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J of Med 2018;379(4):341-51.

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).

- **Rischin D, Lim AM, Schmults CD, et coll.** Phase 2 study of 3 dosing regimens of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). Affiche présentée à l'Euro, 1 au 4 juin 2019, Chicago, Illinois.
- **Sun L, Chin RI, Gastman B, et coll.** Association of disease recurrence with survival outcomes in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with multimodality therapy. *JAMA Dermatol* 2019;155(4):442-7.

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

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