



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Sotorasib (Lumakras)

Indication : Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (incurable) ou métastatique porteur de la mutation G12C du gène *KRAS* chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale.

Promoteur : Amgen Canada

Recommandation finale : Ne pas rembourser.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Lumakras?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Lumakras dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (incurable) ou métastatique porteur de la mutation G12C du gène *KRAS* chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale.

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

- Les données probantes cliniques examinées par l'ACMTS ne suffisent pas à conclure que le traitement par Lumakras retarde de façon cliniquement importante la progression de la maladie comparativement au docétaxel. Il est impossible d'évaluer si le traitement par Lumakras prolongerait la survie par rapport au docétaxel.
- Les patients indiquent avoir besoin d'autres traitements efficaces qui retardent la progression de la maladie, prolongent la survie, maîtrisent les symptômes de la maladie, améliorent la qualité de vie, s'accompagnent d'effets secondaires réduits et s'administrent par voie orale. Bien que Lumakras soit un traitement à administration orale, on ignore s'il répond aux autres besoins soulevés par les patients.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le CPNPC porteur de la mutation G12C du gène *KRAS*?

Le CPNPC survient lorsque des cellules saines dans les poumons deviennent cancéreuses, et il est dit métastatique lorsque ces cellules se propagent à d'autres parties du corps. Au Canada, quelque 30 000 nouveaux cas de CPNPC sont diagnostiqués chaque année. Environ 7,9 personnes pour 100 000 atteintes d'un CPNPC présentent la mutation G12C du gène *KRAS*, associée à un pronostic défavorable.

Besoins non comblés en contexte de CPNPC porteur de la mutation G12C du gène *KRAS*

Les personnes atteintes d'un CPNPC porteur de la mutation G12C du gène *KRAS* dont la maladie évolue au cours du traitement habituel ne disposent que d'un nombre limité d'options thérapeutiques. Il faut des traitements efficaces à administration orale qui prolongent la survie, améliorent la qualité de vie et entraînent moins d'effets secondaires.

Combien coûte Lumakras?

Le traitement par Lumakras devrait coûter environ 10 806 \$ pour 28 jours.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le sotorasib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (incurable) ou métastatique porteur de la mutation G12C du gène *KRAS* chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale.

Justification

Le CEEP examine les données d'un essai contrôlé randomisé et multicentrique de phase III (CodeBreak 200) comparant le sotorasib et le docétaxel chez des adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation G12C du gène *KRAS* ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale. Bien que l'essai CodeBreak 200 rapporte une différence de survie sans progression (SSP) médiane entre les groupes d'environ 1 mois en faveur du sotorasib par rapport au docétaxel (rapport des risques instantanés [RRI] stratifié de 0,66; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,51 à 0,86), il n'est pas certain, selon le Comité, que cette différence représente un bénéfice absolu d'importance clinique. Il est également impossible de déterminer si le traitement par le sotorasib procure un bénéfice sur le plan de la survie globale (SG), l'essai CodeBreak 200 n'ayant pas la puissance statistique requise pour évaluer ce critère (RRI pour la SG de 1,01; IC à 95 % de 0,77 à 1,33 après un suivi médian d'environ 18 mois pour le sotorasib et 16 mois pour le docétaxel). Par ailleurs, le sotorasib semble associé à une importante toxicité, les données comparatives en matière d'innocuité de l'essai CodeBreak 200 faisant état d'une fréquence accrue d'effets indésirables (EI) de grade 3 et 4 chez les patients traités par le sotorasib. Le CEEP estime que, dans l'ensemble, les données probantes ne suffisent pas à conclure que le sotorasib a un profil de toxicité plus favorable que le docétaxel.

Les patients indiquent avoir besoin d'autres traitements efficaces qui retardent la progression de la maladie, prolongent la survie, maîtrisent les symptômes de la maladie, améliorent la qualité de vie, s'accompagnent d'effets secondaires réduits et s'administrent par voie orale. Bien que le CEEP reconnaisse que le sotorasib offre une option médicamenteuse par voie orale, comblant ainsi un besoin, il ne peut affirmer qu'il retarderait de manière significative la progression de la maladie par rapport au docétaxel. Dans l'essai CodeBreak 200, il ne semble pas procurer de bénéfice sur le plan de la SG, comparativement au docétaxel. Quant à ses effets sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et les symptômes de la maladie, par rapport au docétaxel, on ne peut tirer de conclusions définitives étant donné la baisse importante du nombre de patients disponibles pour évaluer ces paramètres au fil du temps et la nature ouverte et descriptive des analyses.

Points de discussion

- Le promoteur présente une demande de reconsidération de la recommandation provisoire initiale qui préconisait de ne pas rembourser le sotorasib dans le traitement du CPNPC localement avancé (incurable) ou métastatique porteur de la mutation G12C du gène *KRAS* chez l'adulte ayant déjà reçu

au moins un traitement à action générale. Le CEEP examine chacune des questions soulevées par le promoteur dans sa demande de reconsidération, ainsi que les commentaires transmis par les groupes de défense des intérêts des patients, les cliniciens experts et les groupes de cliniciens à propos de la recommandation provisoire initiale.

- Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CEEP reconnaît que les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation G12C du gène *KRAS* ont besoin d'autres options thérapeutiques, compte tenu du lourd fardeau symptomatique qu'ils supportent et du mauvais pronostic de la maladie. Le Comité considère attentivement l'allongement statistiquement significatif de la SSP, le bénéfice absolu quant à la SSP médiane, le RRI de la SSP et les probabilités de SSP à divers moments. Il prend acte de l'importance de la SSP pour les patients et les cliniciens, mise en avant dans leurs commentaires sur la recommandation provisoire initiale. Cependant, la plupart des membres du Comité ne sont pas convaincus de l'importance clinique de l'ampleur de l'amélioration, comparativement au docétaxel. Les données probantes sont insuffisantes pour conclure que le sotorasib retardera nettement la progression de la maladie, entrainera des améliorations d'importance clinique de la QVLS ou répondra aux besoins non comblés rapportés par les parties prenantes concernant les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation G12C du gène *KRAS*.
- Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CEEP constate que la SG est un critère d'évaluation important d'après les observations présentées par les patients et les cliniciens. Bien que la SG soit un des principaux critères d'évaluation secondaire de l'essai CodeBreak 200, l'analyse de ce critère n'a pas la puissance statistique requise après une modification au protocole. Les deux limites principales des résultats relatifs à la SG sont la permutation des patients du groupe du docétaxel au groupe du sotorasib et une violation probable de l'hypothèse sur les risques proportionnels. Le CEEP n'est donc pas convaincu que le bénéfice de SSP modeste procuré par le sotorasib se transposerait à un bénéfice important de SG par rapport au docétaxel.
- Bien que l'essai CodeBreak 200 montre que le traitement par le sotorasib permet d'augmenter le taux de réponse objective (TRO) (28,1 %; IC à 95 % de 21,5 à 35,4 contre 13,2 %; IC à 95 % de 8,6 à 19,2), le CEEP précise qu'il ne retarde pas de manière cliniquement importante la progression de la maladie.
- Une proportion relativement plus élevée de patients randomisés pour recevoir le docétaxel, par rapport au sotorasib, n'a pas reçu le traitement à l'étude. Cette différence crée un déséquilibre entre les groupes de l'étude pour la censure, ainsi que pour la réponse au traitement qui a été évaluée chez un nombre inférieur de patients dans le groupe du docétaxel. L'ampleur et le sens des biais découlant de ce déséquilibre sont impossibles à déterminer, et le CEEP demeure préoccupé par l'incertitude qui en résulte concernant les effets du traitement.
- Au cours de la réunion de réexamen, le CEEP se penche sur les commentaires transmis par le promoteur, les groupes de défense des intérêts des patients et de cliniciens, indiquant que le sotorasib a un profil de toxicité maîtrisable et favorable, par rapport au docétaxel. À la lumière des commentaires reçus, le CEEP procède à de nouvelles délibérations sur les résultats de l'essai

CodeBreaK 200 concernant les effets néfastes, mais demeure préoccupé par la proportion plus importante de patients ayant présenté des effets toxiques gastro-intestinaux (c.-à-d. diarrhée, vomissements et douleurs abdominales) et des EI de grade 3 et 4 dans le groupe du sotorasib, ainsi que par le risque de biais dans la déclaration des EI dû au devis ouvert de l'essai. Le CEEP réitère que les données de l'essai CodeBreaK 200 sur la QVLS sont difficiles à interpréter, compte tenu de la nature exploratoire et du devis ouvert de l'étude ainsi que de la baisse importante du nombre de patients disponibles pour fournir des évaluations au fil du temps. Le CEEP conclut que, dans l'ensemble, les données probantes sont insuffisantes pour déterminer que le sotorasib a un profil de toxicité plus favorable que le docétaxel.

- Un examen des données de l'étude CodeBreaK 100 (l'étude pivot ayant évalué l'indication faisant l'objet de l'examen) sur l'efficacité et l'innocuité a été effectué par Santé Canada. CodeBreaK 100 est une étude ouverte de phase II, multicentrique, non comparative et à groupe unique. L'examen du CEEP porte sur le sous-groupe de patients atteints d'un CPNPC avancé porteur de la mutation G12C du gène *KRAS*, qui avaient déjà reçu au moins un traitement à action générale (n = 126) et étaient inscrits à la phase II de l'étude CodeBreaK 100. Dans ce sous-groupe, le TRO est de 37,4 % (IC à 95 % de 28,84 à 46,58). Il existe une forte incertitude associée à l'ampleur du bénéfice clinique, attribuable au devis non comparatif et ouvert de l'étude et à la petite taille de l'échantillon.

Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire de ne pas rembourser le sotorasib dans le traitement du CPNPC localement avancé (incurable) ou métastatique porteur de la mutation G12C du gène *KRAS* chez l'adulte ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale. Dans sa demande, il souligne les points suivants :

- Le promoteur demande de faire passer la recommandation de la catégorie « Ne pas rembourser » à « Rembourser ». Il souligne les besoins non comblés de la population ciblée compte tenu du manque de traitements efficaces et bien tolérés, et demande d'harmoniser la recommandation de l'ACMTS avec les lignes directrices de pratique clinique qui recommandent l'emploi du sotorasib dans cette population.
- Le promoteur demande au CEEP de mener de nouvelles délibérations afin de prendre en considération les commentaires du groupe de cliniciens de CPC et d'intégrer un résumé de ces commentaires dans le document de recommandation. Il note que les cliniciens de CPC mettent en avant l'important besoin à combler en matière de traitements efficaces et qu'ils recommandent fortement le remboursement du sotorasib dans la population de patients ciblée.
- Le promoteur fait remarquer que la SSP et le TRO sont des critères d'évaluation d'importance clinique chez les patients atteints de CPNPC. Il demande que les observations des groupes de patients et de cliniciens ainsi que l'apport des cliniciens experts au sujet de l'importance clinique de la SSP et du TRO à titre de critères d'évaluation soient prises en compte de la réunion de reconsidération. Selon

le promoteur, outre la SSP médiane, la prise en compte des RRI et des estimations de Kaplan-Maier à différents moments serait importante pour évaluer les différences de SSP entre les groupes de l'étude.

- Le promoteur demande au CEEP de réévaluer les résultats de l'essai CodeBreaK 200 concernant les effets néfastes afin de prendre en compte les EI liés au traitement et ajustés en fonction de l'exposition, ainsi que les commentaires des cliniciens experts indiquant qu'il est possible de maîtriser adéquatement les EI apparus au cours du traitement par le sotorasib dans la pratique clinique et que ceux-ci semblent tolérables comparativement au docétaxel. Selon le promoteur, les données probantes disponibles sur la QVLS étayent la stabilisation et l'atténuation des symptômes avec le sotorasib au fil du temps, par rapport au docétaxel.
- Le promoteur demande également au CEEP de procéder à nouvelles délibérations afin d'examiner la question de l'accès équitable aux traitements pour les patients atteints d'un CPNPC porteur de la mutation G12C du gène *KRAS*, au Canada et à l'étranger.
- Le promoteur demande au Comité de réanalyser l'ensemble des données probantes sur le sotorasib à la lumière des résultats de l'essai CodeBreaK 200 faisant état d'un allongement de la SSP, des résultats relatifs à la réponse et de la réduction de la taille des tumeurs chez les patients traités par le sotorasib. Il demande également que les données probantes relatives à la SG soient réexaminées à la lumière des résultats de l'étude CodeBreaK 100 et d'analyses de sensibilité portant sur ce paramètre afin de tenir compte des effets liés à la permutation des traitements.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction sur la recommandation provisoire du promoteur;
- les renseignements présentés dans la demande initiale concernant les points soulevés par le promoteur;
- la rétroaction de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise du diagnostic et du traitement du CPNPC;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer pulmonaire Canada (CPC);
- la rétroaction sur la recommandation provisoire de deux groupes de cliniciens, soit le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers du poumon de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) (CCM-CP de SO-ACO), et CPC;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics en réponse à la recommandation provisoire.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité – Réunion du premier examen

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion (premier examen) : Le 12 septembre 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun

Membres du Comité – Réunion de reconsidération

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 14 février 2024

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

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

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

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

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

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

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

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.