



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS CONDITIONNEL

15 JUIN 2022

sotorasib
LUMYKRAS 120 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum d'un an sur la base des résultats de l'étude de phase III réalisée chez des patients atteints d'un CBNPC présentant la mutation KRAS G12C préalablement traités (CodeBreak 200).

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La recherche systématique de la mutation KRAS est recommandée avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC.

La valeur pronostique ou prédictive de la mutation KRAS G12C est actuellement mal définie dans le CBNPC, et il n'existe pas (avant la mise à disposition de LUMYKRAS (sotorasib)) de traitement spécifique ciblant cette mutation. La prise en charge thérapeutique actuelle du CBNPC est identique que les patients présentent ou non une mutation KRAS (y compris G12C).

Au stade métastatique (IV), il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne systématiquement, que les patients aient répondu ou non à une 1^{ère} ligne métastatique. La nature de ce traitement dépend des molécules utilisées auparavant, du score ECOG et de l'histologie :

- Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne : chimiothérapie à base de sels de platine, comme en 1^{ère} ligne : cisplatine-vinorelbine, cisplatine-gemcitabine, carboplatine-paclitaxel, cisplatine-docetaxel, cisplatine-pemetrexed (non-épidermoïde uniquement) ;

- Patients traités par immunothérapie + chimiothérapie en 1^{ère} ligne : chimiothérapie en monothérapie : docétaxel, pemetrexed (non-épidermoïde uniquement). Une association paclitaxel + bevacizumab peut également être proposée ;

- Patients traités par bichimiothérapie en 1^{ère} ligne, sans immunothérapie : en l'absence de contre-indication, un traitement par immunothérapie est la référence : atezolizumab, nivolumab ou pembrolizumab (si PD-L1 \geq 1%), sans hiérarchie entre ces différents traitements.

Place du médicament

Malgré le faible niveau de preuve des données, et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que LUMYKRAS (sotorasib), en monothérapie, est une option de traitement dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

Compte tenu de la valeur pronostique et prédictive actuellement mal définie de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC, et de l'absence de donnée comparative de qualité méthodologique acceptable, **la place de LUMYKRAS (sotorasib) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (chimiothérapie, immunothérapie) ne peut être précisée.**

Il convient de souligner que, dans ce contexte où aucune donnée comparative de qualité méthodologique acceptable n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par LUMYKRAS (sotorasib), **l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour des médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec une méthodologie adaptée.**

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur
SMR	FAIBLE Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum d'un an sur la base des résultats de l'étude de phase III réalisée chez des patients atteints d'un CBNPC présentant la mutation KRAS G12C préalablement traités (CodeBreak 200).
ASMR	Compte tenu : - de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de LUMYKRAS (sotorasib), fondée sur des données issues d'une étude de phase I/II non comparative ; - du caractère mal défini de la valeur pronostique et prédictive de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC ; - de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement, considérant l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste est possible, - du profil de tolérance, marqué par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez plus de la moitié des patients (55%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près des deux tiers des patients (61%) la Commission de la Transparence considère que LUMYKRAS (sotorasib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.
ISP	LUMYKRAS (sotorasib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	Malgré le faible niveau de preuve des données, et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que LUMYKRAS (sotorasib), en monothérapie, est une option de traitement dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur. Compte tenu de la valeur pronostique et prédictive actuellement mal définie de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC, et de l'absence de donnée comparative de qualité méthodologique acceptable, la place de LUMYKRAS (sotorasib) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (chimiothérapie, immunothérapie) ne peut être précisée. Il convient de souligner que, dans ce contexte où aucune donnée comparative de qualité méthodologique acceptable n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par LUMYKRAS (sotorasib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour des médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec une méthodologie adaptée.
Population cible	Environ 1 950 patients par an

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de LUMYKRAS (sotorasib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur ».

LUMYKRAS (sotorasib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle dans l'indication ci-dessus le 06 janvier 2022.

LUMYKRAS (sotorasib) a fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 01 décembre 2020, et d'une ATU de cohorte depuis le 24 juin 2021 dans une indication plus restreinte que la demande actuelle, car limitée aux stades métastatiques uniquement. Une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée dans le même périmètre que l'indication de l'AMM le 28 avril 2022¹.

02 INDICATION

« LUMYKRAS est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur »

03 POSOLOGIE

« 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par LUMYKRAS doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

La présence d'une mutation KRAS G12C doit être confirmée à l'aide d'une méthode de test validée avant d'instaurer le traitement par LUMYKRAS.

Posologie

La dose recommandée est de 960 mg de sotorasib (huit comprimés de 120 mg) une fois par jour, à la même heure chaque jour.

Durée du traitement

Il est recommandé de poursuivre le traitement par LUMYKRAS jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Oubli de dose ou vomissements

Si moins de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise prévue, le patient doit prendre la dose oubliée comme à l'accoutumée. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure de prise prévue, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Le traitement doit être poursuivi le lendemain conformément à la prescription.

¹ LUMYKRAS – HAS. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3337495/fr/lumykras-decision-et-avis-ct (consulté le 11/05/2022)

En cas de vomissements après la prise de LUMYKRAS, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le jour même, mais poursuivre le traitement le lendemain conformément à la prescription.

Modifications de la dose

La dose doit être modifiée en fonction de la toxicité de LUMYKRAS. Les règles de réduction de la dose décrites dans la rubrique 4.2 sont fondées sur les données cliniques. Les données pharmacocinétiques suggèrent une exposition similaire avec des doses plus faibles de sotorasib. Les niveaux de réduction de la dose sont résumés dans le tableau 1. Les modifications de la dose en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 2 (voir rubrique 5.2).

En cas de survenue d'une toxicité, un maximum de deux réductions de la dose est autorisé. Si les patients ne tolèrent pas la dose minimale de 240 mg une fois par jour, le traitement par LUMYKRAS doit être arrêté. »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 46 000 nouveaux cas par an en 2018). L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80%) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme².

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- les carcinomes épidermoïdes (15% à 25% des cas) ;
- les carcinomes non épidermoïdes (75% à 85% des cas) : adénocarcinomes, et carcinomes à grandes cellules notamment.

Les recommandations françaises préconisent d'effectuer une recherche d'altérations moléculaires (notamment la mutation KRAS) avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement³.

La prévalence de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC a été estimée à environ 14%⁴. **La valeur pronostique ou prédictive de la mutation KRAS G12C est actuellement mal définie dans le CBNPC^{5,6}, et il n'existe pas (avant la mise à disposition de LUMYKRAS (sotorasib)) de traitement spécifique ciblant cette mutation. La prise en charge thérapeutique actuelle du CBNPC est identique, que les patients présentent ou non une mutation KRAS (y compris G12C).**

La prise en charge des patients présentant un CBNPC avancé, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement antérieur repose sur un traitement systémique.

Au stade métastatique (IV), il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne systématiquement, que les patients aient répondu ou non à une 1^{ère} ligne métastatique. La nature de ce traitement dépend des molécules utilisées auparavant, du score ECOG et de l'histologie² :

² INCa – Le cancer du poumon en chiffres. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon> (consulté le 28/03/2022)

³ Recommandations AURA 2021 – CBNPC. Disponible en ligne : <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/texte-integral-sur-le-referentiel/> (consulté le 28/03/2022)

⁴ Nassar AH et al. Distribution of KRASG12C somatic mutations across race, sex, and cancer type. NEJM 2021 + données françaises non publiées de la cohorte ESME

⁵ Arbour KC. Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2021

⁶ Liu SY et al. Clinical characteristics and prognostic value of the KRAS G12C mutation in Chinese non small cell lung cancer patients. Biomark Res 2020

- Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne : chimiothérapie à base de sels de platine, comme en 1^{ère} ligne : cisplatine-vinorelbine, cisplatine-gemcitabine, carboplatine-paclitaxel, cisplatine-docetaxel, cisplatine-pemetrexed (non-épidermoïde uniquement) ;
- Patients traités par immunothérapie + chimiothérapie en 1^{ère} ligne : chimiothérapie en monothérapie : docétaxel, pemetrexed (non-épidermoïde uniquement). Une association paclitaxel + bevacizumab peut également être proposée ;
- Patients traités par bichimiothérapie en 1^{ère} ligne, sans immunothérapie : en l'absence de contre-indication, un traitement par immunothérapie est la référence : atezolizumab, nivolumab ou pembrolizumab (si PD-L1 \geq 1%), sans hiérarchie entre ces différents traitements. A noter qu'en présence d'une mutation EGFR ou ALK, la réponse à l'immunothérapie semble être diminuée⁷.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles présentées ci-dessus. Malgré ces traitements, le pronostic du CBNPC avancé est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 15% et 50% chez les patients éligibles aux thérapies ciblées ou à l'immunothérapie⁸. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de LUMYKRAS (sotorasib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

Pour rappel, la valeur pronostique ou prédictive de la mutation KRAS G12C est actuellement mal définie dans le CBNPC, et il n'existe pas (avant la mise à disposition de LUMYKRAS (sotorasib)) de traitement spécifique ciblant cette mutation. La prise en charge thérapeutique actuelle du CBNPC est identique, que les patients présentent ou non une mutation KRAS (y compris G12C).

05.1 Médicaments

⁷ Recommandations AURA 2022 – CBNPC. Disponible en ligne : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2022/04/1_CBNPC_2022.pdf (consulté le 13/06/2022)

⁸ CCN clinical practice guidelines in oncology – Non small cell lung cancer 2021
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identi que Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Génériques du cisplatine <i>Accord, Mylan Teva</i>	Non	CBNPC avancé ou métastasé	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]	Oui
Génériques du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva</i>	Non	CBNPC	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Sandoz</i>	Non	CBNPC	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]	Oui
TAXOL (paclitaxel) <i>BMS et génériques : Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz</i>	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]	Oui
TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi et générique : Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer</i>	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (inscription)	Important	ASMR IV (mineure) par rapport à l'association vinorelbine- cisplatine	Oui
ALIMTA (pemetrexed)	Non	Monothérapie en seconde ligne du CBNPC, dès lors	25/05/2016 (réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge	Oui

<i>Lilly et génériques : Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva</i>		que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde				
TECENTRIQ (atezolizumab) <i>Roche</i>	Non	Monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	30/05/2018 (inscription)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	Oui
OPDIVO (nivolumab) <i>BMS</i>	Non	CBNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	03/02/2016 (inscription)	Important	ASMR III (modérée) par rapport au docétaxel	Oui
		CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	11/01/2017 (inscription)	Important (uniquemen t patients ECOG 0 ou 1)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	CBNPC localement avance ou métastatique, avec PD-L1 ≥ 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure	03/03/2021 (réévaluation)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique ; †inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR

Les spécialités GEMZAR (gemcitabine) et AVASTIN (bévacicumab) sont utilisées hors AMM en 2^{ème} ligne et plus et recommandées (recommandation AURA) ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LUMYKRAS (sotorasib) dans l'indication de l'AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus, ainsi que les spécialités GEMZAR (gemcitabine) et AVASTIN (bévacizumab), dans le cadre d'une utilisation hors AMM pour ces 2 derniers.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité LUMYKRAS (sotorasib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable « *treatment of adult patients with KRAS G12C mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), as determined by an FDA approved test, who have received at least one prior systemic therapy* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Non (début de la procédure après l'AMM)	N.A.
Espagne	En cours	N.A.
Italie	En cours	N.A.
Pays-Bas	En cours	N.A.
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM au Royaume-Uni « <i>LUMYKRAS is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with KRAS G12C-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), who have progressed on, or are intolerant to, platinum-based chemotherapy and/or anti PD-1/PD-L1 immunotherapy</i> »

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de LUMYKRAS (sotorasib) repose sur :

- une étude de phase I/II « basket » non comparative (CodeBreak 100) dont l'objectif principal était d'estimer le taux de réponse objective (*objective response rate*) dans différentes tumeurs solides avancées présentant la mutation KRAS G12C et préalablement traités. Seule la partie correspondant à la cohorte des patients CBNPC de la phase II sera décrite dans le présent avis ;
- des données de comparaisons indirectes entre les patients traités par LUMYKRAS (sotorasib) dans l'étude CodeBreak 100 et ceux traités par d'autres alternatives dans la cohorte ESME ;
- le premier rapport de synthèse trimestriel de l'ATU de cohorte.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude CodeBreak 100

Référence	A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03600883
Objectif principal de l'étude	Estimer le taux de réponse objective, évalué par un comité de relecture indépendant, chez les adultes atteints d'une tumeur solide avancée avec mutation KRAS G12C
Type de l'étude	Étude « basket » de phase I/II, non comparative
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient inclus : 13/08/2019 Date du dernier patient inclus : 05/02/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 05/09/2020 Etude conduite dans 59 centres dans 11 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 19 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans - tumeur solide avancée avec mutation KRAS G12C - pour les patients atteints d'un CBNPC : progression suite à une immunothérapie anti-PD1 ou anti-PDL1 et/ou un protocole de chimiothérapies à base de platine + thérapie ciblée (en cas de mutation EGFR, ALK ou ROS1) - maladie initiale mesurable selon les critères RECIST 1.1 - ECOG 0 ou 1
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - plus de 3 lignes de traitement antérieures - métastase cérébrale active - infection par le VIH, VHB et/ou VHC
Schéma de l'étude	<p>Le suivi de tolérance a lieu 30 (+7) jours après la fin du traitement. Le suivi à long terme de la survie globale est réalisé toutes les 12 semaines.</p>
Traitements étudiés	Les patients ont reçu LUMYKRAS (sotorasib) par voie orale (comprimés), 960 mg une fois par jour. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, décision d'arrêt du patient, décès, perte de vue, décision du promoteur, non-compliance, grossesse, événement indésirable, intolérance, nécessité d'une alternative thérapeutique.

Critère de jugement principal	Taux de réponse objective évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle. Cette réponse devait être confirmée par une seconde imagerie réalisée au moins 4 semaines après.
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - durée de réponse : délai entre la 1^{ère} réponse partielle ou complète et la 1^{ère} rechute ou progression (critères RECIST 1.1) ou le décès toute cause - taux de contrôle de la maladie : proportion de patient ayant une réponse complète, partielle ou maladie stable ≥ 5 semaines - délai jusqu'à la réponse : délai entre le début du traitement et la 1^{ère} réponse partielle ou complète - survie sans progression, évaluée par un comité de relecture indépendant : délai entre le début du traitement et la progression ou le décès toute cause - survie globale : délai entre le début du traitement et le décès toute cause - qualité de vie : évaluée par le QLQ-C30, QLQ-LC13 et EQ-5D-5L - tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour le calcul :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse objective observé sous ramucirumab+docetaxel : 23%⁹ - taux de réponse objective attendu sous sotorasib : 32% - puissance de 90% et risque alpha unilatéral de 2,5% <p>Sous ces hypothèses, 105 patients atteints de CBNPC devaient être inclus</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> Le taux de réponse objective a été estimé (%) avec son IC95% correspondant, calculé selon la méthode Clopper-Pearson</p> <p><u>Analyses intermédiaires</u> Des analyses de futilité ont été réalisées de manière continue en utilisant des méthodes bayésiennes. Ces analyses ont débuté après l'évaluation des 25 premières réponses chez les patients atteints d'un CBNPC. Les analyses étaient ensuite réalisées toutes les 10 réponses évaluables. L'étude se poursuivait tant que la probabilité que le taux de réponse objective soit supérieur à 23%, était $\geq 80\%$.</p> <p><u>Population d'analyse</u> Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population dite <i>full analysis set</i>, correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose de sotorasib + ayant au moins une lésion initiale évaluable selon les critères RECIST 1.1. Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population de tolérance, correspondant aux patients ayant reçu au moins une dose de sotorasib.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 08 mars 2021 : ajout d'un bras additionnel à 240 mg afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de cette dose (résultats disponibles fin 2022 – début 2023)

Résultats :

► Effectifs

Au total, 224 patients ont été inclus dans cet essai « *basket* » : 126 atteints d'un CBNPC, 62 atteints d'un cancer colorectal et 36 atteints d'un autre type de cancer. Seuls les 126 patients de la cohorte CBNPC seront décrits dans la suite de cet avis.

► Analyses et gels de données

- **Données du 01/09/2020** : correspondant à l'analyse principale d'efficacité de l'étude.
- **Données du 01/12/2020 et du 15/03/2021** : correspondant aux données de suivi, exploratoires

⁹ Garon EB et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus était de 64 ans et 50% des patients étaient des femmes. Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 1 (70%). La quasi-totalité des patients présentait une maladie métastatique (96%), et une tumeur d'histologie non-épidermoïde (99%).

Au total, 43% des patients n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement antérieure, 35% deux lignes et 22% avaient reçu trois lignes antérieures.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CodeBreak 100

	Patients CBNPC (N=126)
Age, ans	
Médiane (min-max)	64 (37-80)
Sexe, n (%)	
Femme	63 (50%)
ECOG, n (%)	
0	38 (30%)
1	87 (70%)
Nombre de lignes antérieures, n (%)	
1	54 (43%)
2	44 (35%)
3	28 (22%)
Type de traitement antérieur*, n (%)	
Chimiothérapie	115 (91%)
Immunothérapie	116 (92%)
Thérapie ciblée	30 (24%)
Stade à l'inclusion, n (%)	
III	5 (4%)
IV	121 (96%)
Histologie, n (%)	
Epidermoïde	1 (1%)
Non-épidermoïde	125 (99%)
Mutations*, n (%)	
KRAS	126 (100%)
EGFR	3 (2%)
MET	2 (1%)
TP53	13 (10%)
STK11	7 (6%)
Métastases*, n (%)	
Hépatique	26 (21%)
Cérébrale	26 (21%)
Osseuse	61 (48%)
Tabagisme, n (%)	
Actuel	15 (12%)
Passé	102 (81%)
Jamais	6 (5%)
Manquant	3 (2%)

Totaux potentiellement 100% du fait des arrondis ; * plusieurs réponses possibles par patient

► Critère de jugement principal : taux de réponse objective, évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1

Au 01/09/2020 (analyse principale), la population *full analysis set* était composée de 123 patients, car 3 patients étaient considérés comme n'ayant pas au moins une lésion initiale mesurable par le comité de relecture indépendant. Le suivi médian était de 9,3 mois (min-max : 1,1-12,2).

Une réponse confirmée complète ou partielle a été mise en évidence chez 46 patients, soit un taux de réponse objective de 37% [IC95% : 29-47]. La borne basse de l'IC95% est supérieure à la limite fixée a priori de 23%. Il s'agissait dans une très grande majorité de cas de réponse partielle (44 patients, 34%), et dans 4 cas (3%) de réponse complète. Par ailleurs, on notait 43% de maladie stable.

A noter que 20 patients (16%) ont eu une progression de la maladie. Il n'y a pas de donnée concernant l'évolution des métastases cérébrales.

Les données étaient similaires sur les analyses de suivi exploratoires du 01 décembre 2020 et 15 mars 2021, avec l'inclusion d'un patient en plus dans la population en *full analysis set*, car ayant finalement été considéré comme ayant au moins une lésion initiale mesurable.

► Critères de jugement secondaires

Les critères secondaires, exploratoires, sont décrits dans le tableau ci-dessous (tableau 2).

Tableau 2. Critères de jugement secondaires exploratoires de l'étude CodeBreak 100

	Gel de données du 01/09/2020 N=123	Gel de données du 01/12/2020 N=124	Gel de données du 15/03/2021 N=124
Suivi, mois			
Médiane (min-max)	9,3 (1,1-12,2)	12,2 (1,1-15,6)	15,3 (1,1-18,4)
Durée de réponse, mois			
Médiane [IC95%]	8,4 [6,9-8,4]	10,0 [6,9-11,1]	11,1 [6,9-NE]
Taux de contrôle de la maladie, n(%)			
% [IC95%]	81% [72-87]	81% [73-87]	81% [73-87]
Délai jusqu'à la réponse, mois			
Médiane (min-max)	1,4 (1,2-6,1)	1,4 (1,2-10,1)	1,4 (1,2-10,1)
Survie sans progression, mois			
Médiane [IC95%]	6,7 [4,9-8,1]	6,8 [5,1-8,2]	6,8 [5,1-8,2]
Survie globale, mois			
Médiane [IC95%]	12,0 [9,5-NE]	12,5 [10,0-NE]	12,5 [10,0-NE]

7.1.2 Données de comparaison indirecte

Une comparaison indirecte a été réalisée entre les patients de l'étude CodeBreak 100 traités par sotorasib, et les patients de la cohorte ESME traités par traitements standards.

Les données individuelles étaient disponibles pour l'étude CodeBreak 100. Pour la cohorte ESME, seules les données agrégées étaient disponibles. Il s'agissait dans les deux cas d'études non comparatives.

La méthodologie utilisée a été de type MAIC (*matching ajusted indirect comparison*) non ancrée.

Cette comparaison indirecte comporte néanmoins des limites méthodologiques importantes :

- **l'absence de confusion résiduelle, hypothèse nécessaire à ce type de méthode, ne peut pas être assurée :**
 - l'analyse princeps n'ayant retenu que 3 variables pronostiques, alors que d'autres facteurs de confusion avaient été listés a priori ;
 - la prise en compte des 11 facteurs de confusion mesurés, dans une autre analyse, conduit à une taille effective d'échantillon faible (*effective sample size*) ne permettant pas une estimation précise ni même valide de l'effet du traitement ;
 - il semble exister des **facteurs de confusion non mesurés** (albuminémie, fonction hépatique, fonction rénale, LDH, délai écoulé depuis la dernière ligne de traitement) : ces facteurs de confusion potentiels n'étant pas enregistrés (ou données manquantes trop importantes) dans la cohorte ESME ;
 - **les patients ayant des métastases cérébrales actives (exclus de l'étude CodeBreak 100, au pronostic plus défavorable) n'ont pas été exclus de la cohorte ESME** (information sur l'activité des métastases non disponible) ;
- **la validité incertaine de l'imputation** ayant été utilisée pour les données manquantes du score ECOG (facteur de confusion inclus dans l'analyse princeps) : parmi les 159 patients de la cohorte ESME, le score ECOG était manquant pour 99 d'entre eux (62%). Le laboratoire a considéré, à l'aide d'avis d'expert, que l'ensemble de ces données manquantes ne concernaient que des scores ECOG 0 ou 1, qui ont été imputées comme tels. Cette affirmation n'a cependant pas été étayée, et **l'inclusion de patients ECOG >1 dans la cohorte ESME (au pronostic plus défavorable) ne peut donc pas être exclue.**

Au total, compte tenu de ces limites, la validité de cette comparaison indirecte ne peut pas être assurée, et les résultats ne seront pas présentés.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CodeBreak 100 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : QLQ-C30, QLQ-LC13 et EQ-5D-5L.

Cette évaluation comprend cependant plusieurs limites :

- elle n'est pas comparative, ne permettant pas d'estimer l'effet propre du traitement par sotorasib sur la qualité de vie ;
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées a priori.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie, dont les résultats ne seront pas présentés.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude CodeBreak 100

Les données de tolérance décrites sont celles issues du gel de base du 15 mars 2021, permettant le recul le plus important.

La population de tolérance était composée de 126 patients. Au 15 mars 2021, la durée médiane de traitement par sotorasib a été de 24 semaines (min-max : 1-77).

La quasi-totalité des patients a rapporté un événement indésirable (EI) (99%). La proportion d'EI de grades ≥ 3 a été de 61%. La proportion d'EI graves a été de 55%. La proportion d'EI conduisant à l'arrêt du traitement par sotorasib a été de 9%. La proportion d'EI évoluant vers le décès a été de 16%.

Les EI les plus fréquents sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude CodeBreak 100

	EI de tous grades	EI de grades ≥ 3
Diarrhées	64 (51%)	7 (6%)
Nausées	39 (31%)	1 (1%)
Fatigue	32 (25%)	3 (2%)
Arthralgie	27 (21%)	3 (2%)
Augmentation des ASAT	27 (21%)	9 (7%)
Augmentation des ALAT	26 (21%)	9 (7%)
Constipation	24 (19%)	1 (1%)
Dyspnée	24 (19%)	7 (6%)
Vomissement	23 (18%)	1 (1%)
Douleurs dorsales	21 (17%)	5 (4%)
Toux	(15%)	4 (3%)

A noter également la survenue de 7% de pneumonies de grades ≥ 3 .

Les événements d'intérêt particulier ont été rapportés chez 39% des patients. Il s'agissait notamment d'hépatotoxicité (32%, dont 18% de grades ≥ 3) et de néphrotoxicité (18%, dont 3% de grades ≥ 3).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de LUMYKRAS (sotorasib) (version 0.3 du 28 septembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-	Aucun
Risques importants potentiels	-	Aucun
Informations manquantes	-	Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

7.3.3 Données issues des PSUR

Le PBRER/PSUR (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 21 mai 2021 au 27 novembre 2021 a été fourni.

Durant cette période, un signal sur les pneumopathies interstitielles a été analysé, et considéré comme un risque important identifié.

7.3.4 Données issues du RCP

« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hépatotoxicité

Le sotorasib peut provoquer une hépatotoxicité, ce qui pourrait entraîner des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ou une hépatite. Le sotorasib a été associé à des élévations transitoires des taux de transaminases sériques (ALAT et ASAT). Ces élévations ont été réduites ou résolues par un ajustement de la dose ou l'arrêt définitif du traitement et n'ont entraîné aucune insuffisance hépatique ni aucun décès dans le cadre des études cliniques. Parmi les patients présentant une hépatotoxicité, 38 % présentaient une hépatotoxicité ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la réduction de la dose. Globalement, 26 % des patients présentant une hépatotoxicité ont reçu des corticostéroïdes concomitamment. L'augmentation des enzymes hépatiques peut être asymptomatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine totale) avant l'instauration du traitement par LUMYKRAS, toutes les 3 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, puis une fois par mois ou selon les indications cliniques, avec des contrôles plus fréquents chez les patients présentant une élévation des transaminases et/ou de la bilirubine. En fonction de la gravité des anomalies observées en laboratoire, le traitement par LUMYKRAS doit être interrompu jusqu'au retour à un niveau \leq grade 1 ou au grade de référence, et la modification de la dose ou l'arrêt définitif du traitement doit respecter les recommandations établies (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie interstitielle (PI)/pneumopathie inflammatoire

Chez des patients traités par LUMYKRAS, ayant été préalablement exposés à une immunothérapie ou une radiothérapie, des cas de PI/pneumopathie inflammatoire ont été décrits (voir rubrique 4.8). Surveiller le patient en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes pulmonaires indiquant une PI/pneumopathie inflammatoire (par exemple, dyspnée, toux, fièvre). En cas de suspicion de PI/pneumopathie inflammatoire, suspendre immédiatement l'administration de LUMYKRAS et éliminer les autres étiologies. Le traitement sera arrêté définitivement si aucune autre cause potentielle de PI/pneumopathie inflammatoire n'est identifiée (voir rubrique 4.2).»

07.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les résultats du premier rapport de synthèse trimestriel de l'ATU de cohorte, couvrant la période du 09 août 2021 au 29 octobre 2021.

Pour rappel, le libellé de cette ATU de cohorte était : « Sotorasib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) KRAS p.G12C muté métastatique, prétraités ».

Au total, 447 demandes d'accès au traitement ont été effectuées sur cette période, dont 7 ont été refusées. Parmi les 440 demandes acceptées, 414 patients ont été considérés comme traités (médicament fourni par le laboratoire). Parmi eux, 403 patients ont été considérés comme exposés au sotorasib (11 patients n'ayant jamais initiés le traitement). Les 414 patients considérés comme traités sont décrits dans la suite de ce paragraphe.

L'âge médian était de 66 ans (min-max : 36-88), et la majorité des patients étaient des hommes (57%). Il s'agissait essentiellement d'anciens fumeurs (82%) ou fumeurs actifs (14%). Le stade ECOG était de 0 (22%), 1 (60%), 2 (16%) ou 3 (2%). L'histologie était majoritairement non-épidermoïde (97%). Les localisations métastatiques les plus fréquentes ont été pulmonaires (51%), surrénaliennes (50%) et osseuses (41%). A noter que 10% des patients présentaient des métastases du système nerveux central actives, et 20% des métastases non actives.

Le nombre médian de lignes antérieures reçues étaient de 2 (min-max : 0-9). Les autres patients avaient reçu 1 ligne antérieure (43%), 2 lignes antérieures (31%), 3 lignes antérieures (16%) ou 4 lignes et plus (10%).

Seuls 47 patients ont eu une première visite de suivi documentée. Compte tenu de la précision insuffisante liée à ce faible effectif, et à la possibilité de biais, les données de suivi (efficacité ou tolérance) ne seront pas décrites.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LUMYKRAS (sotorasib) dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur, **repose principalement sur une étude « basket » de phase 2 non comparative (CodeBreak 100) et sur des données de comparaisons indirectes.**

L'étude CodeBreak 100 est une étude « basket » ayant inclus des patients adultes atteints d'une tumeur solide avancée présentant la mutation KRAS G12C. **Le critère de jugement principal pour la cohorte de patients atteints d'un CBNPC était le taux de réponse objective**, évalué par un comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1. Seules les données de la cohorte CBNPC ont été utilisées pour cette évaluation.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 126 patients atteints d'un CBNPC ont été inclus. L'âge médian était de 64 ans, avec une proportion similaire d'hommes/femmes (50%) et des patients en bon état général, avec un stade ECOG de 0 (30%) ou 1 (70%). La quasi-totalité des patients présentait une maladie métastatique (96%) et une tumeur non-épidermoïde (99%). Au total, 43% des patients n'avaient reçu qu'une seule ligne antérieure, 35% deux lignes et 22% avaient reçu trois lignes antérieures.

L'analyse principale a été effectuée sur 123 patients (données du 01 septembre 2020), correspondant à la *full analysis set*, car 3 patients étaient considérés comme sans lésion mesurable initiale. **Une réponse confirmée complète ou partielle a été mise en évidence chez 46 patients, soit un taux de réponse objective de 37% [IC95% : 29-47].** Il s'agissait quasi-exclusivement de réponses partielles (44 patients), avec néanmoins 4 (3%) réponses complètes. Parmi les critères secondaires, la durée médiane de réponse a été de 8,4 mois (IC95% : 6,9-8,4), la survie sans progression de 6,7 mois (IC95% : 4,9-8,1) et la survie globale de 12,0 mois (9,5-NE).

Les données exploratoires de suivi ont suggéré des résultats similaires.

Une comparaison indirecte a été réalisée en utilisant les patients inclus dans l'étude CodeBreak, et ceux traités par traitement standard dans la cohorte ESME, avec une méthode de type MAIC (*matching adjusted indirect comparison*) non ancrée. Toutefois, l'hypothèse sous-jacente principale de ce type de méthode de redressement de la comparabilité des groupes, à savoir la prise en compte exhaustive des facteurs de confusion, n'est pas vérifiée. En effet un nombre très restreint de ces facteurs a pu être introduit dans le modèle d'ajustement principal, soit par absence de recueil de ces facteurs, soit pour maintenir une *effective sample size* suffisante dans le groupe sotorasib. Enfin, pour l'un de ces facteurs (le score ECOG), 62% de données manquantes ont été imputées selon

une méthode d'imputation optimiste (« *best case scenario* »). **Au total, un biais dans l'estimation de l'efficacité relative de LUMYKRAS (sotorasib) par rapport aux traitements habituels ne peut pas être écarté, du fait de la présence de confusion résiduelle et d'une méthode inappropriée de gestion des données manquantes. Les résultats ne sont donc pas décrits, et aucune conclusion ne peut en être tirée.**

A noter que le laboratoire a également fourni les données du premier rapport d'ATU. Cependant, compte tenu du nombre limité (11%) de données de suivi disponibles (précision insuffisante et possibilité de biais), elles ne sont pas susceptibles d'apporter des éléments robustes permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sotorasib, et ne seront pas décrites.

Compte tenu du design non comparatif de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie.

► Tolérance

Les données de tolérance de l'étude CodeBreak 100 sont issues du gel de données du 15 mars 2021, permettant le recul le plus important. La population de tolérance était composée de 126 patients, avec une durée médiane de traitement de 24 semaines (min-max : 1-77).

La quasi-totalité des patients a rapporté un événement indésirable (EI) (99%). La proportion d'EI de grades ≥ 3 a été de 61%, celle d'EI graves de 55%, celle d'EI conduisant à l'arrêt du traitement de 9%, et celle d'EI évoluant vers le décès de 16%.

Les événements d'intérêt particulier ont été rapportés chez 39% des patients. Il s'agissait notamment d'hépatotoxicité (32%, dont 18% de grades ≥ 3) et de néphrotoxicité (18%, dont 3% de grades ≥ 3).

► Discussion

En l'absence de données comparatives directes, **alors que des comparateurs cliniquement pertinents étaient disponibles et que l'effet pronostic/prédictif de la mutation KRAS G12C est mal défini**, les seules données soumises pour évaluer l'efficacité relative de LUMYKRAS (sotorasib) par rapport aux traitement standards sont issues d'une comparaison indirecte. Cependant, les limites méthodologiques majeures de cette comparaison indirecte ne permettent pas d'en tirer de conclusion formelle. **Au total, les données contenues dans ce dossier ne permettent pas une évaluation relative non biaisée de l'apport de LUMYKRAS (sotorasib), dans l'indication revendiquée, vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents.**

Du fait d'une proportion importante de données manquantes dans le suivi, les données de l'ATU ne permettent pas d'estimer l'efficacité et la tolérance de LUMYKRAS (sotorasib). En conséquent, les seules données d'efficacité et de tolérance sont issues d'une cohorte de l'étude « *basket* » non comparative (CodeBreak 100). Cette étude a mis en évidence un taux de réponse objective, évalué par un comité indépendant de 37% [IC95% : 29-47]. Cependant, il convient de souligner que :

- **le design non comparatif ne permet qu'une estimation de l'effet absolu de LUMYKRAS (sotorasib), et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'efficacité des traitements existants, à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ;**
- ce résultat a été observé dans une population sélectionnée (notamment avec ECOG 0 ou 1, absence de métastase cérébrale active) : **la transposabilité des résultats à une population de plus mauvais pronostic (ECOG > 1, métastase cérébrale active) ne peut pas être assurée ;**

Par ailleurs, le profil de tolérance a été marqué par une incidence d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez près de deux patients sur trois (61%) et celle des événements indésirables graves chez plus d'un patient sur deux (55%).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance (données préliminaires dans une étude non comparative alors que des comparateurs cliniquement pertinents étaient disponibles), des limites en termes de transposabilité des résultats et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, l'impact supplémentaire de LUMYKRAS (sotorasib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conclusion, LUMYKRAS (sotorasib)

n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié, en l'état actuel des données.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des données supplémentaires sont attendues au niveau de l'EMA avant le 31 mars 2023 (étude de phase III CodeBreak 200, cf. paragraphe suivant).

07.6 Programme d'études dans le CBNPC

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CodeBreak 200	Phase III randomisée, en ouvert, versus docétaxel, chez des patients adultes atteint d'un CBNPC avancé présentant la mutation KRAS G12C, préalablement traités	Fin 2022 - début 2023
IFCT-2012 Lung KG12Ci	Étude observationnelle rétrospective incluant les patients traités dans le cadre de l'ATUc	Fin 2022

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La recherche systématique de la mutation KRAS est recommandée avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC.

La valeur pronostique ou prédictive de la mutation KRAS G12C est actuellement mal définie dans le CBNPC, et il n'existe pas (avant la mise à disposition de LUMYKRAS (sotorasib)) de traitement spécifique ciblant cette mutation. La prise en charge thérapeutique actuelle du CBNPC est identique que les patients présentent ou non une mutation KRAS (y compris G12C).

Au stade métastatique (IV), il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne systématiquement, que les patients aient répondu ou non à une 1^{ère} ligne métastatique. La nature de ce traitement dépend des molécules utilisées auparavant, du score ECOG et de l'histologie :

- Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne : chimiothérapie à base de sels de platine, comme en 1^{ère} ligne : cisplatine-vinorelbine, cisplatine-gemcitabine, carboplatine-paclitaxel, cisplatine-docetaxel, cisplatine-pemetrexed (non-épidermoïde uniquement) ;
- Patients traités par immunothérapie + chimiothérapie en 1^{ère} ligne : chimiothérapie en monothérapie : docétaxel, pemetrexed (non-épidermoïde uniquement). Une association paclitaxel + bevacizumab peut également être proposée ;
- Patients traités par bichimiothérapie en 1^{ère} ligne, sans immunothérapie : en l'absence de contre-indication, un traitement par immunothérapie est la référence : atezolizumab, nivolumab ou pembrolizumab (si PD-L1 \geq 1%), sans hiérarchie entre ces différents traitements.

Place de LUMYKRAS (sotorasib) dans la stratégie thérapeutique :

Malgré le faible niveau de preuve des données, et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que LUMYKRAS (sotorasib), en monothérapie, est une option de traitement dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

Compte tenu de la valeur pronostique et prédictive actuellement mal définie de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC, et de l'absence de donnée comparative de qualité méthodologique acceptable, la place de LUMYKRAS (sotorasib) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (chimiothérapie, immunothérapie) ne peut être précisée.

Il convient de souligner que, dans ce contexte où aucune donnée comparative de qualité méthodologique acceptable n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par LUMYKRAS (sotorasib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour des

médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec une méthodologie adaptée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► Le cancer du poumon non à petites cellules avancé avec mutation KRAS G12C est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► La spécialité LUMYKRAS (sotorasib) est un médicament à visée curative.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi en raison de :

- l'absence de données de comparaison robuste alors qu'il existait des comparateurs cliniquement pertinents disponibles ;
- la faiblesse de la démonstration de son efficacité : données préliminaires issues d'une étude de phase I/II non comparative ;
- des effets indésirables fréquents et graves (notamment à type d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité).

► Il existe des alternatives thérapeutiques non spécifiques à la mutation KRAS G12C, dans un contexte où la valeur pronostique et prédictive de cette mutation est mal définie et de l'absence de traitement spécifique (avant la mise à disposition de LUMYKRAS (sotorasib)).

► Il s'agit d'une option de traitement chez les patients ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique antérieur

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié, en l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soin et/ou de vie.

LUMYKRAS (sotorasib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par LUMYKRAS (sotorasib) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum d'un an sur la base des résultats de l'étude de phase III réalisée chez

des patients atteints d'un CBNPC présentant la mutation KRAS G12C préalablement traités (CodeBreak 200, résultats attendus pour le 31 mars 2023).

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de LUMYKRAS (sotorasib), fondée sur des données issues d'une étude de phase I/II non comparative ;
- du caractère mal défini de la valeur pronostique et prédictive de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC ;
- de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement, considérant l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste est possible,
- du profil de tolérance, marqué par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez plus de la moitié des patients (55%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près des deux tiers des patients (61%)

la Commission de la Transparence considère que LUMYKRAS (sotorasib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

09.3 Population cible

La population cible de LUMYKRAS (sotorasib) correspond aux patients adultes atteints d'un cancer CBNPC avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2018 à 46 363. Les CBNPC représentent 85% des types histologiques, soit 39 409 patients¹⁰.

Selon l'étude KBP-2010-CHG, environ 80% des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade III ou IV), soit 31 528 patients. Par ailleurs, on estime que 40% des patients diagnostiqués à un stade localisé évolueront vers un stade avancé ou métastatique dans l'année, soit 3 153 patients supplémentaires¹¹. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique est estimé à 34 681 patients.

La prévalence de la mutation KRAS G12C est estimée à 14%³, soit environ 4 856 patients.

Selon les données de la cohorte ESME (rapport non publié), environ 40% des patients atteints d'un CBNPC avec mutation KRAS G12C ont reçu au moins 2 lignes de traitements, soit 1 943 patients.

La population cible est estimée à environ 1 950 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

¹⁰ OPDIVO-YERVOY. Avis CT du 16/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272282/fr/opdivo-yervoy-16062021-avis-ct19005-19006 (consulté le 31/03/2022)

¹¹ Locher C et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demande de données

La Commission souhaite être destinataire, dans un délai maximum d'un an, des résultats de l'étude de phase III en cours (CodeBreak 200), dont les résultats sont attendus pour le 31 mars 2023.

La Commission réévaluera LUMYKRAS (sotorasib) à la lumière de ces données, et de toutes nouvelles données disponibles.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 07/02/2022 Date d'examen : 20/04/2022 Date d'adoption : 11/05/2022 Date d'audition du laboratoire : 15/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>LUMYKRAS 120 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 240 comprimés pelliculés (CIP : 34009 302 419 3 6)
Demandeur	Amgen SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 06/01/2022 (procédure centralisée) AMM conditionnelle associée à un PGR Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'AMM conditionnelle : Afin de confirmer encore l'efficacité et la sécurité du sotorasib dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant la mutation <i>KRAS G12C</i> , le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport d'étude clinique de l'analyse primaire de l'étude de phase III CodeBreak 200 (étude 20190009) comparant sotorasib au docétaxel pour le traitement du CBNPC avancé présentant la mutation <i>KRAS G12C</i> et ayant été antérieurement traité. Le rapport d'étude clinique sera soumis avant le : 31/03/2023
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	ATU nominative (première demande validée par l'ANSM le 01/12/2020) et ATU de cohorte (date d'octroi le 24/06/2021, date de début le 04/08/2021) dans l'indication suivante « Sotorasib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) <i>KRAS p.G12C</i> muté métastatique, prétraités ». Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XX73 Sotorasib

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire