

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sotorasib

LUMYKRAS 120 mg,

comprimé pelliculé

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Cancer du poumon
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Avis favorable au maintien du 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 antérieure »

Place dans la stratégie thérapeutique	LUMYKRAS (sotorasib) 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 antérieure.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès par rapport au docétaxel.</p> <p>LUMYKRAS (sotorasib) a démontré une supériorité statistiquement significative en termes de survie sans progression et de taux de réponse objective évaluées par un comité de relecture indépendant, dans une étude de phase 3 randomisée en ouvert, par rapport au docétaxel.</p> <p>Cependant, ce résultat est limité par :</p> <ul style="list-style-type: none">– l'absence de pertinence clinique de la différence absolue des médianes de survie sans progression, d'environ 1 mois ;– la réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné des biais d'évaluation possibles, notamment en termes de décisions de traitement ;– la reproductibilité incertaine de la mesure de la survie sans progression dans cette étude ;

- l'absence de démonstration d'un effet sur la survie globale, dans un contexte de maladie au stade avancé avec un pronostic défavorable ;
- l'absence de pertinence clinique du taux de réponse objective dans ce contexte ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- le profil de tolérance du sotorasib n'apparaissant pas comme plus favorable que celui du docétaxel ;

la Commission considère que LUMYKRAS (sotorasib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport au docétaxel.

**Population
cible**

La population cible est estimée à environ 1950 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15/06/2022) : étude CodeBreak 100 (étude <i>basket</i> non comparative)	8
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation : étude CodeBreak 200	9
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15/06/2022) : étude CodeBreak 100 (étude <i>basket</i> non comparative)	13
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	13
3.4 Données d'utilisation	14
3.4.1 ATU de cohorte	14
3.4.2 1 ^{er} rapport de l'accès précoce post-AMM	15
3.4.3 Etude observationnelle IFCT-2102 Lung KG12Ci	15
3.5 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	17
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Réévaluation
Cadre	Réévaluation faisant suite à l'avis conditionnel du 15/06/2022. Le maintien de cet avis initial était conditionné au dépôt par le laboratoire des données de l'étude de phase III (CodeBreak 200), objet de cette réévaluation.
DCI (code ATC) Présentations concernées*	sotorasib (L01XX73) LUMYKRAS 120 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquettes thermoformées PVC polyéthylène PVDC aluminium de 8 comprimés (CIP : 34009 302 419 3 6)
Listes) concernée(s)	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AMGEN
Indication concernée par l'évaluation	LUMYKRAS (sotorasib) 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 antérieure
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 : soumission du rapport d'étude clinique de l'étude de phase III CodeBreak 200 Date des rectificatifs et teneur : – EMEA/H/C/005522/II/0003 : mise à jour de la rubrique 4.2 avec la possibilité d'administration via une sonde (avis favorable du CHMP le 15/09/2022) – EMEA/H/C/005522/II/0004 : mise à jour de la rubrique 4.5 interactions médicamenteuses avec les substrats de la BCRP (avis favorable du CHMP le 15/09/2022)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance 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) 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, date de fin le 06/06/2022) 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) KRAS p.G12C muté métastatique, prétraités ». Autorisation d'accès précoce post-AMM (date d'octroi le 28/04/2022, date de début le 07/06/2022) dans l'indication suivante, identique à celle de l'AMM : « 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 antérieure ».
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine KRAS G12C.
Information au niveau international*	<p>Prise en charge en Allemagne, Autriche, Bulgarie, Slovénie et Suède dans l'indication de l'AMM.</p> <p>Prise en charge en cours d'évaluation en Belgique, Espagne, Italie et Pays-Bas.</p> <p>Prise en charge au Royaume-Uni dans l'indication : « <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> »</p> <p>AMM aux Etats-Unis superposable à celle en Europe: « <i>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</i> »</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué LUMYKRAS (sotorasib) dans l'indication suivante « <i>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 antérieure</i> » et lui a octroyé un SMR faible et une ASMR V dans la prise en charge (Avis du 15/06/2022).</p> <p>Le collège de la HAS a octroyé un accès-précoce post-AMM à LUMYKRAS (sotorasib), dans la même indication, le 28/04/2022.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 7 juin 2023. • Date d'adoption : 21 juin 2023 • Date d'audition du laboratoire : 19 juillet 2023 – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite) : Patients en Réseau et De l'Air – Expertise externe : Non

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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 femme.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon¹.

La prévalence de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC a été estimée à environ 14%¹.

2.2 Prise en charge actuelle

Avant la mise à disposition de LUMYKRAS (sotorasib), il n'existait pas de traitement spécifique ciblant la mutation KRAS G12C. La prise en charge thérapeutique actuelle est identique, que les patients présentent ou non une mutation KRAS (y compris G12C)¹.

Lors de l'évaluation initiale de LUMYKRAS (sotorasib), la Commission de la Transparence avait estimé que compte tenu de la valeur pronostique et prédictive actuellement mal établie de la mutation KRAS G12C, et de l'absence de données comparatives de qualité méthodologique acceptable, sa place vis-à-vis des alternatives thérapeutiques (chimiothérapie et immunothérapie) ne pouvait pas être précisée.

La prise en charge des patients présentant un CBNPC avancé, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement antérieure (immunothérapie ± chimiothérapie), repose sur un traitement systémique.

Au stade métastatique (IV) en dehors des cancers avec mutation addictive, 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'histologie¹ :

- 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-docétaxel, 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 ≥ 1%), sans hiérarchie entre ces différents traitements.
- LUMYKRAS (sotorasib) est une option de traitement dans la prise en charge chez les patients présentant la mutation KRAS G12C ayant progressé, après au moins une ligne de traitement systémique antérieure ;

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Chimiothérapies				
Génériques du cisplatine <i>Accord, Teva, Via-tris</i>	CBNPC avancé ou métastaté	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]

¹ Avis de la CT du 15/06/2022 – LUMYKRAS – https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19740_LUMYKRAS_PIC_INS_AvisDef_CT19740.pdf

Génériques du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Teva, Viatris</i>	CBNPC	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Sandoz</i>	CBNPC	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb et génériques : AHCL, Arrow, Hospira, Kabi, Teva, Viatris</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]
TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi et génériques : Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Nordic</i>	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
ALIMTA (pemetrexed) <i>Lilly et génériques : Accord, EG, Ever Pharma, Fresenius Kabi, Hospira, Stragen, Viatris, Zentiva</i>	Monothérapie en seconde ligne du CBNPC, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge

Immunothérapies

TECENTRIQ (atezolizumab) <i>Roche</i>	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
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	CBNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	03/02/2016 (inscription)	Important	ASMR III (modérée) par rapport au docétaxel
	CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	11/01/2017 (inscription)	Important (uniquement patients ECOG 0 ou 1)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	CBNPC localement avancé ou métastatique, avec PD-L1 $\geq 1\%$, 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

[‡] 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).

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Malgré ces traitements, le pronostic de CBNPC avancé est sombre, avec une survie globale à 5 ans comprise entre 15% et 50% chez les patients éligibles aux thérapies ciblées ou à l'immunothérapie¹.

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de LUMYKRAS (sotorasib) avait principalement reposé sur une étude « *basket* » de phase 1/2 (CodeBreak 100) non comparative réalisée chez 224 patients, dont 126 atteints d'un CBNPC, et dont l'objectif principal était d'estimer le taux de réponse objective, évaluée par un comité de relecture indépendant. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 15/06/2022 seront rappelés ci-après. Le laboratoire avait également soumis :

- les données d'une comparaison indirecte (étude CodeBreak 100 versus cohorte ESME). Cependant, compte tenu des limites méthodologiques majeures, aucune conclusion formelle n'avait pu en être tirée. Les résultats de cette analyse n'ayant pas été présentés dans l'avis initial, ils ne seront pas décrits non plus dans cette réévaluation.
- les données du 1^{er} rapport de synthèse de l'ATU. Cependant, compte tenu du nombre important de données manquantes, aucune conclusion formelle n'avait pu en être tirée en termes d'efficacité ou de tolérance. Les résultats de cette analyse ne seront pas rappelés dans cette réévaluation.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les données de l'étude de phase 3 randomisée (CodeBreak 200) ;
- le rapport final de l'ATU ;
- le 1^{er} rapport de synthèse de l'accès précoce post-AMM ;
- les données d'une étude observationnelle basée sur l'ATU ;
- et l'actualisation des données de tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15/06/2022) : étude CodeBreak 100 (étude *basket* non comparative)

« 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. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation : étude CodeBreak 200

Objectif et schéma de l'étude CodeBreak 200

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative versus docétaxel, randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sotorasib par rapport au docétaxel en termes de survie sans progression chez 330 patients adultes atteints d'un CBNPC avec mutation KRAS G12C ayant progressé après au moins une ligne de traitement systémique au stade localement avancé et non résécable ou métastatique.

Le traitement antérieur devait obligatoirement comprendre une chimiothérapie à base de platine et une immunothérapie (qu'elles soient données concomitamment ou successivement), sauf en cas de contre-indication.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- Groupe expérimental : sotorasib, 960 mg/jour, voie orale ;
- Groupe contrôle : docétaxel, 75mg/m² toutes les 3 semaines, voie IV (posologie de l'AMM) ;

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : nombre de lignes antérieures (1 vs 2 vs 3 et +), origine géographique (asiatique versus non-asiatique) et atteinte du SNC (présente vs absente).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant, en aveugle. La survie sans progression était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression selon les critères RECIST 1.1, ou d'un décès toutes causes.

A noter que les patients ayant démarré un nouveau traitement anti-cancéreux avant la progression ou le décès étaient censurés à la date de dernière évaluation avant cette initiation. Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant ces initiations comme un événement de survie sans progression. A noter qu'en cas de décès ou de progression immédiatement après avoir manqué au moins deux évaluations, les patients étaient censurés à la date de dernière évaluation sans progression ni décès. Aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée sur ce point.

Les critères de jugement suivants ont été contrôlés pour la multiplicité des tests (contrôle du risque alpha unilatéral à 0,025) en utilisant la procédure de Maurer-Bretz :

- Survie sans progression évaluée par le comité de relecture indépendant, en aveugle (critère principal, cf. ci-dessus)
- Taux de réponse objective évaluée par le comité de relecture indépendant, en aveugle, et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1 (critère secondaire) ;
- Survie globale, définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès toutes causes (critère secondaire) ;

En cas de significativité statistique des 3 analyses ci-dessus, une analyse ajustée sur la multiplicité était proposée pour certaines dimensions de la qualité de vie.

Les analyses intermédiaire suivantes ont été planifiées a priori :

- Une analyse intermédiaire de la survie sans progression était planifiée après la survenue d'environ 160 événements ou si le recrutement était terminé et l'ensemble des patients suivis durant au moins 6 semaines. L'analyse finale de survie sans progression était planifiée après la survenue de 230 événements ;
- Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée lors de la significativité statistique de l'effet sur la survie sans progression ou après 175 décès. L'analyse finale de survie globale était planifiée après la survenue de 198 décès ;
- Les seuils pour ces analyses étaient déterminés en utilisant la méthode O'Brien-Fleming pour la survie sans progression, et avec un seuil de 0,01% pour l'analyse intermédiaire de la survie globale.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, tous les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Principaux amendements au protocole

Lors de l'amendement 3 au protocole du 15/02/2021 (1^{ère} randomisation effectuée le 04/06/2020), plusieurs modifications ont été effectuées :

- Réduction du nombre de sujets de 650 à 330 patients ;
- Ajout d'une analyse intermédiaire de la survie sans progression (160 événements) ;
- Cross-over possible pour les patients du groupe docétaxel, en cas de progression selon l'investigateur et confirmée par le comité indépendant.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient un CBNPC de stade localement avancé non résécable ou métastatique, avec mutation KRAS G12C confirmée par un test moléculaire centralisé, et devaient avoir progressé après au moins une ligne de traitement antérieure pour ce stade, avec au moins une chimiothérapie à base de platine et une immunothérapie (qu'elles soient concomitantes ou séquentielles).

Un total de 345 patients ont été randomisés avec 171 patients dans le groupe LUMYKRAS (sotorasib) et 174 patients dans le groupe docétaxel. Dans cette étude en ouvert, 2 patients dans le groupe LUMYKRAS (sotorasib) et 23 patients dans le groupe docétaxel n'ont pas reçu le traitement de l'étude.

A noter que 16 patients du groupe docétaxel ont souhaité quitter l'étude après avoir été randomisés (étude en ouvert), et sans recevoir le traitement (versus 1 seul patient dans le groupe sotorasib). Les caractéristiques initiales des 23 patients n'ayant pas reçu du docétaxel étaient cependant similaires à celles des 151 patients en ayant reçu (notamment en termes de meilleure réponse à la ligne précédente, ECOG, délai depuis le diagnostic, métastases cérébrales, métastases hépatiques).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian était de 64 ans (min-max : 32-88). La majorité des patients était des hommes (59%), avec un ECOG 1 (66%), avaient reçu 1 (45%) ou 2 (39%) lignes antérieures pour le stade avancé/métastatique, n'avait pas de métastase cérébrale (66%) ni hépatique (81%). Il s'agissait majoritairement d'anciens (77%) ou de fumeurs actuels (19%), avec une histologie majoritairement non-épidermoïde (97%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 17 mois (min-max : 2-227).

Résultats sur le critère de jugement principal : survie sans progression

Analyse intermédiaire

L'analyse intermédiaire prévue a priori au protocole a été réalisée sur le gel de données du 05/10/2021, après la survenue de 171 événements. Le seuil de significativité (méthode O'Brien-Fleming) pour cette analyse intermédiaire était de 0,009, et celui pour l'analyse finale de 0,022. La médiane de suivi était de 30 semaines (min-max : 0-57) dans le groupe sotorasib et de 22 semaines (min-max : 0-56) dans le groupe docétaxel.

Sur le rapport initial du 20/12/2021, reposant sur le gel de données du 05/10/2021, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes : HR=0,8 [IC95% : 0,6-1,1]. Le comité de suivi des données a recommandé une poursuite de l'étude sans changement.

En avril 2022, une analyse après mise à jour a été réalisée sur les mêmes données du 05/10/2021. Cette mise à jour comprenait une nouvelle évaluation des événements par le comité de relecture indépendant. Cette nouvelle analyse a été justifiée par une discordance plus élevée que prévue entre les résultats obtenus par le comité de relecture indépendant (utilisé pour l'évaluation des critères de jugement) et un comité de confirmation centralisée de la 1^{ère} progression (utilisé uniquement en cas de progression déclarée par l'investigateur (en ouvert), afin de confirmer ou non cette progression, notamment pour pouvoir arrêter ou changer le traitement). Les résultats de cette analyse après mise à jour étaient discordants de ceux décrits ci-dessus, puisque la significativité statistique était atteinte. Bien que la conduite de l'étude n'ait pas été modifiée, le laboratoire a été averti de ces résultats positifs.

Plusieurs limites méthodologiques sont à souligner concernant cette analyse actualisée, notamment :

- L'implication d'évaluateurs non pré-spécifiés, et dont ni la qualification ni l'aveugle n'ont été précisés (notamment un « directeur médical » d'une CRO ayant participé à l'une des étapes de sélection des cas discordants à réévaluer) ;
- Seules les conclusions du comité de relecture indépendant ont été modifiées : l'analyse par le comité de confirmation centralisée de la 1^{ère} progression a été considérée comme « juste », sans qu'aucune justification ne vienne étayer cette hypothèse ;
- La non prise en compte de la multiplicité des analyses liée à cette réévaluation.

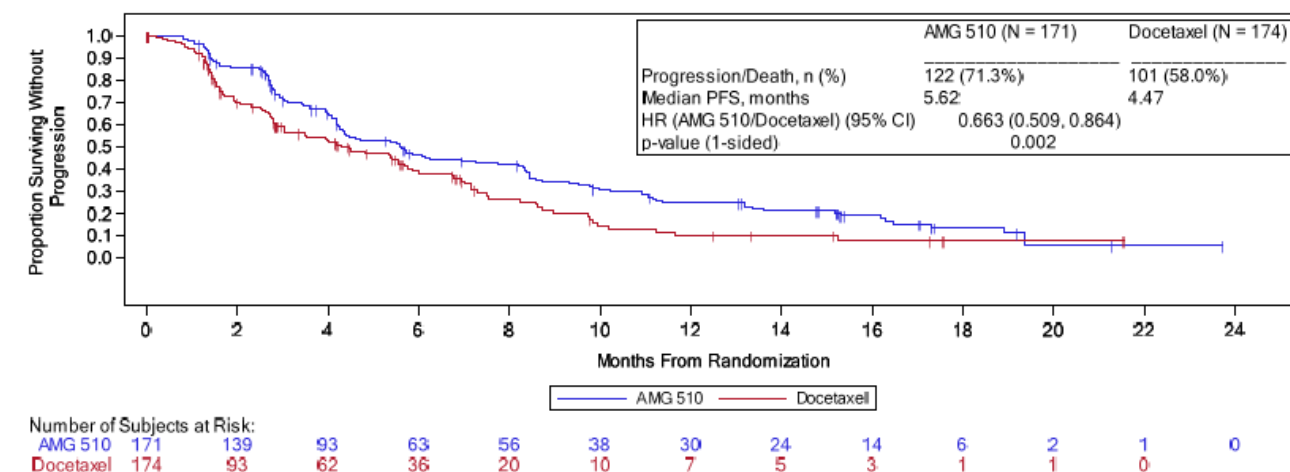
Au total, la reproductibilité de la mesure de la survie sans progression dans cet essai peut être questionnée.

Analyse finale

L'analyse finale de la survie sans progression a été effectuée sur le gel de données du 02/08/2022, après la survenue de 223 événements. Ces 223 événements correspondaient à 168 progressions (100 dans le groupe sotorasib et 68 dans le groupe docétaxel) et 55 décès sans progression (22 dans le groupe sotorasib et 33 dans le groupe docétaxel). La durée médiane de suivi a été de 15,2 mois [IC95% : 14,9-17,3] dans le groupe sotorasib et de 6,9 mois [IC95% : 5,4-15,5] dans le groupe docétaxel.

La supériorité du sotorasib par rapport au docétaxel a été démontrée en termes de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 : HR=0,66 [IC95% : 0,51-0,86] (p=0,002). La médiane de survie sans progression selon le comité de relecture indépendant a été de 5,6 mois (min-max : 0-16,3) dans le groupe sotorasib, et de 4,5 mois (min-max : 0-21,6) dans le groupe docétaxel, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 1,1 mois. L'analyse de sensibilité utilisant l'instauration d'un nouveau traitement anti-cancéreux comme un événement (au lieu d'une censure) a suggéré des résultats similaires.

Figure 1 : Courbe de survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST 1.1 de l'étude CodeBreak 200, analyse finale



AMG 510 = sotorasib; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival

Notes: Data cut-off date = 02 August 2022; snapshot date = 23 August 2022. Censors indicated by vertical bar |. The survival curves and the median PFS are derived by Kaplan-Meier method, while hazard ratios (95% CI) are reported from Cox proportional hazards model and p-value is calculated using log-rank test stratified by randomization stratification factors. A hazard ratio < 1.0 indicates a lower average event rate and a longer PFS for sotorasib relative to docetaxel.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Taux de réponse objective évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1

Conformément au plan d'analyse statistique, la significativité statistique de la survie sans progression (critère principal) ayant été démontrée, la significativité statistique du taux de réponse objective a été testée.

Au 02/08/2022, l'évaluation de la réponse objective n'était pas réalisable pour 42 patients (24%) du groupe docétaxel, et 10 patients (6%) du groupe sotorasib. Les motifs de cette non-évaluation étaient la non-réalisation d'une évaluation tumorale avant la fin de l'étude ou l'initiation d'un nouveau traitement anti-cancéreux.

Une réponse objective a été mise en évidence chez 48 patients (28% [IC95% : 22-35], avec 2 réponses complètes et 46 réponses partielles) du groupe sotorasib, et chez 23 patients (13% [IC95% : 9-19], exclusivement des réponses partielles) du groupe docétaxel, soit un OR=2,6 [IC95% : 1,5-4,6] (p<0,001).

Survie globale

L'analyse finale de la survie globale a été effectuée sur le gel de données du 02/08/2022. La durée médiane de suivi a été de 17,7 mois [IC95% : 17,0-19,2] dans le groupe sotorasib et de 16,3 mois [IC95% : 16,1-17,1] dans le groupe docétaxel.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes de survie globale entre les deux groupes. La médiane de survie globale a été de 10,6 mois (IC95%: 8,9 14,0) dans le groupe sotorasib, et 11,3 de mois (IC95%: 9,0-14,9) dans le groupe docétaxel, HR=1,01 [IC95% : 0,77-1,33].

Des analyses de sensibilité destinées à prendre en compte le *cross-over* (méthodes *rank preserving structural failure time*, *inverse probability of censoring weighting*, approches en 2 étapes) ont montré des résultats similaires.

Critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Ces critères, purement exploratoires et ne prenant pas en compte la multiplicité des analyses, ne seront pas présentés.

Qualité de vie

Aucune différence statistiquement significative n'ayant été mise en évidence en termes de survie globale, la séquence hiérarchique a donc été stoppée, et les critères de qualité de vie n'ont pas été testés.

La qualité de vie des patients a été analysée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 et QLQ-LC13.

Néanmoins, compte tenu des limites suivantes :

- Etude en ouvert,
- Analyse hiérarchique interrompue en amont,

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie, qui ne seront pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15/06/2022) : étude CodeBreak 100 (étude *basket* non comparative)

« 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). »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Etude CodeBreak 200

La population de tolérance était composée de 169 patients dans le groupe sotorasib et 151 patients dans le groupe docétaxel. Les données de tolérance sont celles issues des données du 02/08/2022. La durée médian d'exposition a été de 12 semaines (min-max : 3-101) dans le groupe docétaxel et de 20 semaines (min-max : 0-101) dans le groupe sotorasib.

La quasi-totalité des patients a rapporté un événement indésirable (EI) : 98% dans les 2 groupes.

La proportion d'EI de grade ≥ 3 a été de 60% dans le groupe docétaxel, et de 72% dans le groupe sotorasib.

La proportion d'EI graves a été de 44% dans le groupe docétaxel, et de 54% dans le groupe sotorasib.

La proportion d'EI conduisant à une interruption totale du médicament a été de 16% dans le groupe docétaxel et de 17% dans le groupe sotorasib.

La proportion d'EI conduisant à une interruption temporaire du médicament a été de 28% dans le groupe docétaxel et de 51% dans le groupe sotorasib.

La proportion d'EI conduisant à une réduction de dose du médicament a été de 29% dans le groupe docétaxel et de 15% dans le groupe sotorasib.

La proportion d'EI conduisant au décès a été de 12% dans le groupe docétaxel et de 22% dans le groupe sotorasib.

Les EI d'intérêt suivants ont été collectés à l'aide de la procédure SMQ (*standardized MedDRA query*) du dictionnaire MedDRA (seuls les résultats de la recherche dite large sont rapportés) :

- Hépatotoxicité : 9% dans le groupe docétaxel (dont 1% de grades ≥ 3), et 27% dans le groupe sotorasib (dont 20% de grades ≥ 3)
- Pneumonie : 3% dans le groupe docétaxel (dont 3% de grades ≥ 3), et 2% dans le groupe sotorasib (dont 1% de grades ≥ 3)
- Toxicité rénale : 12% dans le groupe docétaxel (dont 2% de grades ≥ 3), et 18% dans le groupe sotorasib (dont 2% de grades ≥ 3)

Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de LUMYKRAS (sotorasib) (version 1.0 en date du 15/11/2022) n'identifiait aucun risque important, aucun risque potentiel et aucune information manquante.

Données issues des PBRER/PSUR

Le *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER)/*Periodic Safety Update Report* (PSUR) couvrant la période du 28/11/2021 au 27/05/2022 a été fourni à l'appui de cette réévaluation. Aucun signal n'a été clôturé durant cette période.

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 ATU de cohorte

3.4.1.1 Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15/06/2022) : ATU de cohorte du 09/08/2021 au 29/10/2021

« 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 initié le traitement). Les 414 patients considérés comme traités sont décrits dans la suite de ce paragraphe.

[...]

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. »

3.4.1.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation : rapport final de l'ATU de cohorte du 09/08/2021 au 06/06/2022

Au total, 1 077 demandes d'accès au traitement ont été effectuées, dont 37 ont été refusées. Parmi les 1 040 demandes acceptées, 1 011 patients ont été considérés comme traités (médicament fourni par le laboratoire). Parmi eux, 958 patients ont été considérés comme exposés (53 patients n'ayant jamais initié le traitement).

Parmi les 1 011 patients traités, seuls 220 (22%) ont eu une visite de suivi documentée. Compte tenu de la précision insuffisante liée à ce faible effectif, et à la possibilité de biais de sélection, les données de suivi (efficacité ou tolérance) ne seront pas décrites.

Au total, ces nouvelles données ne sont pas susceptibles d'apporter des éléments robustes permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sotorasib.

3.4.2 1^{er} rapport de l'accès précoce post-AMM

Le laboratoire a fourni les données issues du 1^{er} rapport de suivi de l'accès précoce, couvrant la période du 07/06/2022 au 07/02/2023.

Les patients traités dans le cadre de l'accès précoce pouvaient être des patients déjà traités dans le cadre de l'ATU de cohorte basculant dans le système d'accès précoce, ou les patients inclus directement dans l'accès précoce (selon la date d'inclusion des patients). Les patients de l'ATU étant déjà décrits précédemment, seuls les patients inclus indirectement dans l'accès précoce seront décrits.

Au total, 783 demandes d'accès précoce ont été effectuées, et 750 patients ont été considérés comme exposés au sotorasib. Seuls ces 750 patients seront décrits dans la suite de ce paragraphe.

Parmi les caractéristiques de ces patients, on note une médiane de lignes antérieures de 1 (min-max : 0-6). Au total, 68% des patients avaient reçu 1 ligne antérieure, 21% avaient reçu 2 lignes antérieures, 5% avaient reçu 3 lignes antérieures et 5% avaient reçu 4 lignes et plus.

Parmi les 750 patients traités, seuls 109 (15%) ont eu une visite de suivi documentée. Compte tenu de la précision insuffisante liée à ce faible effectif, et à la possibilité de biais de sélection, les données de suivi (efficacité ou tolérance) ne seront pas décrites.

Au total, ces nouvelles données ne sont pas susceptibles d'apporter des éléments robustes permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sotorasib.

3.4.3 Etude observationnelle IFCT-2102 Lung KG12Ci

Cette étude observationnelle rétrospective devait inclure des patients atteints d'un CBNPC de stade IV avec mutation KRAS G12C, ayant reçu au moins une dose de sotorasib dans le cadre de l'ATU. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans progression dite « en vie réelle ».

Au total, 106 patients ayant débuté le traitement par sotorasib entre le 15/03/2021 et le 15/04/2022, ont été inclus dans cette étude.

Il convient de noter que ces patients ont déjà été comptabilisés dans le descriptif de l'ATU de cohorte (paragraphe 3.4.1).

Ces 106 patients représentent 10% des 1 011 patients traités dans le cadre de l'ATU. Compte tenu de la précision insuffisante liée à ce faible effectif, et à la possibilité de biais de sélection, ces données ne sont pas susceptibles d'apporter une estimation non biaisée des résultats d'efficacité et de tolérance au sein de la population de l'ATU. Par conséquent, ces données ne seront pas décrites.

3.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude CodeBreak 100 (NCT03600883)	Etude de phase II, multicentrique, en ouvert, de comparaison de dose (240 mg vs 960 mg) chez des patients présentant un CBNPC avec mutation KRAS G12C et ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur	Mai 2026

4. Discussion

Le présent avis concerne la réévaluation de LUMYKRAS (sotorasib), dans son 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 antérieure.

Pour rappel, l'évaluation initiale de LUMYKRAS (sotorasib) avait reposé principalement sur l'étude « basket » de phase 1/2 CodeBreak 100. Cette étude non comparative avait été réalisée chez 224 patients, dont 126 atteints d'un CBNPC. L'objectif principal était d'estimer le taux de réponse objective, évaluée par un comité indépendant. Le laboratoire avait également soumis des données de comparaisons indirectes. Compte tenu des limites méthodologiques majeures de ces dernières, aucune conclusion formelles n'avait pu en être tirée. **En l'absence de données comparatives directes, alors que des comparateurs cliniquement pertinents étaient disponibles, et des limites méthodologiques majeures de la comparaison indirecte fournie, la Commission avait considéré que les données ne permettaient pas une évaluation relative non biaisée de l'apport de LUMYKRAS (sotorasib) dans l'indication revendiquée, vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents.** La Commission avait considéré que le service médical rendu par LUMYKRAS (sotorasib) était faible dans l'indication de l'AMM, et a **conditionné son maintien à une réévaluation sur la base des résultats de l'étude de phase III (CodeBreak 200).** La Commission avait conclu que LUMYKRAS (sotorasib) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude de phase III demandés par la Commission dans son avis initial. Le laboratoire a également fourni les données complémentaires : celles du rapport final d'ATUc, celles du 1^{er} rapport de synthèse de l'accès précoce et celles d'une étude observationnelle basée sur l'ATUc. Ces données complémentaires ne sont cependant pas susceptibles d'apporter des éléments robustes permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sotorasib, notamment du fait d'une proportion importante de données manquantes. Aucune conclusion formelle ne peut donc en être tirée.

Au total, LUMYKRAS (sotorasib) a démontré sa supériorité par rapport au docétaxel dans une étude randomisée, en ouvert (CodeBreak 200) conduite chez 345 patients atteints d'un CBNPC avec mutation KRAS G12C ayant reçu au moins une chimiothérapie à base de platine et une immunothérapie :

- En termes de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 : HR=0,66 [IC95% : 0,51-0,86] (p=0,002). La médiane de survie sans progression selon le comité de relecture indépendant a été de 5,6 mois (min-max : 0-16,3) dans le groupe sotorasib, et de 4,5 mois (min-max : 0-21,6) dans le groupe docétaxel, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 1,1 mois.
- En termes de taux de réponse objective évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 : OR=2,6 [IC95% : 1,5-4,6] (p<0,001).

L'analyse finale de la survie globale n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe sotorasib et le groupe docétaxel : HR=1,01 [IC95% : 0,77-1,33].

A noter l'administration per-os (8 comprimés par jour) de LUMYKRAS (sotorasib), par rapport à l'administration IV du docétaxel (toutes les 3 semaines).

La portée de ces résultats est cependant limitée par les points suivants :

- Malgré la significativité statistique, **l'estimation ponctuelle de la différence absolue en termes de survie sans progression est faible, et la pertinence clinique de cette différence est discutable ;**
- La réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné **des biais d'évaluation possible, et notamment l'évaluation des décisions de traitement**, avec de façon notable une augmentation dans le groupe docétaxel de changements de traitement avant progression par rapport au groupe docétaxel (31 patients versus 24) ;
- La contradiction sur les résultats de l'analyse intermédiaire de **survie sans progression remet en cause la reproductibilité de cette mesure dans cet essai ;**
- Dans un contexte de maladie au stade avancé, avec un pronostic défavorable à court terme, **l'absence d'impact démontré de LUMYKRAS (sotorasib) sur la survie globale, lors de l'analyse finale ;**
- L'absence de pertinence clinique du taux de réponse objective dans ce contexte, compte tenu notamment de la disponibilité des résultats finaux de l'analyse de survie globale ;
- **L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;**
- **Le profil de tolérance de LUMYKRAS (sotorasib) n'apparaissant pas comme plus favorable que celui du docétaxel** notamment sur la toxicité hépatique et rénale, et sur la fréquence d'effets indésirables avec issue fatale. Il est à noter par ailleurs qu'une exposition à 25% de la dose testée dans cet essai produit la même aire sous la courbe plasmatique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LUMYKRAS (sotorasib) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

LUMYKRAS (sotorasib) 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 antérieure.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- 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 progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié,
 - sans impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (estimation ponctuelle de la différence absolue en termes de survie sans progression faible et sans pertinence clinique retenue, avec une absence de gain démontré en survie globale) ou sur 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 par LUMYKRAS (sotorasib), reste faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'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 AMM et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

LUMYKRAS (sotorasib) a démontré une supériorité statistiquement significative en termes de survie sans progression et de taux de réponse objective évaluées par un comité de relecture indépendant, dans une étude de phase 3 randomisée en ouvert, par rapport au docétaxel.

Cependant, ce résultat est limité par :

- l'absence de pertinence clinique de la différence absolue des médianes de survie sans progression, d'environ 1 mois ;
- la réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné des biais d'évaluation possible, notamment en termes de décisions de traitement ;
- la reproductibilité incertaine de la mesure de la survie sans progression dans cette étude ;

- l'absence de démonstration d'un effet sur la survie globale, dans un contexte de maladie au stade avancé avec un pronostic défavorable ;
- l'absence de pertinence clinique du taux de réponse objective dans ce contexte ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- le profil de tolérance du sotorasib, n'apparaissant pas comme plus favorable que celui du docétaxel ;

la Commission considère que LUMYKRAS (sotorasib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au docétaxel.

5.5 Population cible

La Commission considère qu'aucune donnée n'est susceptible de modifier l'estimation de la population cible réalisée lors de l'avis initial.

La population cible est estimée à environ 1950 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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