

Décision n°2022.0146/DC/SEM du 28 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LUMYKRAS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 28 avril 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité LUMYKRAS ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AMGEN SAS pour la spécialité LUMYKRAS, reçue le 4 février 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 17 février 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 17 février 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 février 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 avril 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LUMYKRAS dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients 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 ».

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire AMGEN a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante. Le cancer du poumon est une maladie grave, puisqu'il représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés avec les comparateurs cliniquement pertinents sont faibles.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié

- Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la fusion KRAS G12C malgré le fait que son apport thérapeutique soit difficilement quantifiable du fait des données préliminaires disponibles (étude de phase I/II). Il n'y a pas d'inconnue importante relative à la tolérance par ailleurs.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**LUMYKRAS (sotorasib)
120 mg, comprimé pelliculé**

du laboratoire AMGEN SAS

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 ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 28 avril 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****sotorasib****LUMYKRAS 120 mg,****Comprimé pelliculé****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 20 avril 2022**

- Cancer du poumon
- Secteur : hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : 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

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	3
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	4
4.3	Mise en œuvre du traitement :	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	13
6.	Recommandation de la Commission	13
7.	Informations administratives et réglementaires	13

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de LUMYKRAS (sotorasib) 120 mg, comprimé pelliculé, 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament LUMYKRAS (sotorasib) a obtenu une AMM conditionnelle dans cette indication le 06/01/2022.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹.

LUMYKRAS (sotorasib) a fait l'objet d'une ATU depuis le 01/12/2020, et d'une ATU de cohorte depuis le 24/06/2021 dans une indication plus restreinte que la demande actuelle, car limitée au stade métastatique uniquement.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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 »

→ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Aucune.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de LUMYKRAS (sotorasib) dans l'indication concernée.

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer du poumon 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).

Le cancer du poumon est une maladie grave, puisqu'il représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%².

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. La prévalence de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC a été estimée à environ 14%³.

A noter que la valeur pronostique ou prédictive de la mutation KRAS G12C, dans le CBNPC, est actuellement mal définie^{4 5}.

Les symptômes du cancer du poumon ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases⁶. Comme pour tous cancers, la qualité de vie des patients atteints d'un CBNPC peut être altérée⁷.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement, il est recommandé de disposer du résultat de l'altération KRAS avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement dans le CBNPC⁸. Cependant, hormis LUMYKRAS (sotorasib), il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour les patients présentant CBNPC avec mutation KRAS G12C.

La valeur prédictive de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC étant mal définie (cf. paragraphe précédent), la prise en charge thérapeutique actuelle du CBNPC est identique entre les patients ayant une altération KRAS G12C et ceux n'ayant pas d'altération KRAS G12C.

La prise en charge des patients présentant un CBNPC avancé, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique 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'histologie⁸ :

- 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) ;

² INCa – Panorama des cancers en France (2021). Disponible en ligne : https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/pre-view/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf (consulté le 07/03/2022)

³ Nassar AH et al. Distribution of KRASG12C somatic mutations across race, sex, and cancer type. NEJM 2021

⁴ Arbour KC. Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2021

⁵ 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

⁶ INCa – Cancer du poumon : les symptômes possibles. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptomes> (consulté le 07/03/2022)

⁷ INCa – Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie> (consulté le 07/03/2022)

⁸ Recommandations AURA 2021 – CBNPC. Disponible en ligne : <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/texte-integral-sur-le-referentiel/> (consulté le 07/03/2022)

- 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.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de LUMYKRAS (sotorasib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT ⁺ identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Génériques du cisplatine <i>Accord, Mylan, Teva</i>	Non	CBNPC avancé ou métastaté	NA*	NA*	NA*	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et génériques : Ac- cord, Arrow, Sandoz</i>	Non	CBNPC	NA*	NA*	NA*	Oui
Génériques du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva</i>	Non	CBNPC	NA*	NA*	NA*	Oui
TAXOL (paclitaxel) <i>BMS et géné- riques : Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ra- tiopharm, Teva, Sandoz</i>	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie poten- tiellement curative et/ou une radiothéra- pie n'est pas indiquée	NA*	NA*	NA*	Oui

TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi et génériques : 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 (premetrexed) <i>Lilly et génériques : Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva</i>	Non	Monothérapie en seconde ligne du CBNPC, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (rééval.)	Important	ASMR V dans la prise en charge	Oui
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 (uniquement patients ECOG 0 ou 1)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	CBNPC localement avancé ou métastatique, avec PD-L1 $\geq 1\%$, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure	03/03/2021 (rééval.)	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 (bévaccizumab) sont utilisées en hors AMM en 2^{ème} ligne et plus et recommandées (recommandation AURA) ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à LUMYKRAS (sotorasib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents cités ci-dessus sont recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique que LUMYKRAS (sotorasib) : ils ont une AMM ou sont recommandés malgré l'absence d'AMM.

Ils sont également accessibles et pris en charge par la solidarité nationale à la date de la présente évaluation.

Par ailleurs, du fait des limites méthodologiques, les données issues de la comparaison indirecte fournie (cf. infra), ne permettent pas de conclure à une perte de chance pour les patients recevant les comparateurs cliniquement pertinents par rapport à l'apport prévisible de LUMYKRAS (sotorasib).

La Commission considère néanmoins que l'efficacité des comparateurs cliniquement pertinents est limitée à ce stade de maladie, et que leur utilisation est associée à une toxicité non négligeable (**avis d'experts**). Ils ne sont donc pas considérés comme des traitements appropriés.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement :

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

LUMYKRAS (sotorasib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

LUMYKRAS (sotorasib) constitue une nouvelle option de 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.

4.5.2 Données disponibles

Les données disponibles sont issues :

- d'une étude de phase I/II (CodeBreak 100) simple bras ;
- d'une comparaison indirecte des patients traités par LUMYKRAS (sotorasib) dans l'étude CodeBreak 100 et ceux traités par d'autres alternatives dans la cohorte ESME ;
- du 1^{er} rapport de synthèse de l'ATU de cohorte ;

4.5.2.1 Efficacité

Etude CodeBreak 100

Méthodologie de l'étude CodeBreak 100

Il s'agissait d'une **étude de phase I/II, de type basket**, en ouvert, **simple bras**, réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer solide avancé, présentant la mutation KRAS G12C. La partie d'escalade de dose (phase I) ne sera pas décrite. Seule la phase d'expansion (phase II) sera décrite et analysée ci-après.

L'inclusion dans cette étude n'a pas été limitée aux patients atteints d'un CBNPC : les patients atteints d'un cancer colorectal et d'autres localisations ont également été inclus (sous réserve de présenter la mutation KRAS G12C). Sauf indication contraire, seule la cohorte de patients CBNPC sera décrite et analysée ci-après. La posologie de sotorasib a été de 960 mg, une fois par jour.

Le critère de jugement principal dans la cohorte de patients CBNPC a été le taux de réponse objective (ORR), évalué par un comité de relecture indépendant, et correspondant à la proportion de patients ayant une réponse objective (**réponse complète + réponse partielle**), selon les critères RECIST 1.1. Les critères secondaires étaient la durée de réponse, le contrôle de la maladie, le délai avant réponse, la survie sans progression et la survie globale.

Résultats de l'étude CodeBreak 100

Au total 224 patients ont été inclus dans la phase d'expansion de cette étude, dont 126 atteints d'un CBNPC. Concernant ces 126 patients atteints d'un CBNPC, la proportion d'hommes et de femmes était similaire (50%), l'âge médiane était de 64 ans (min-max : 37-80), la majorité des patients avaient un stade ECOG 1 (70%). Au total, 43% des patients n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement antérieure, 35% deux lignes antérieures et 22% trois lignes antérieures. A noter que, 92% des patients avaient reçu de l'immunothérapie et 89% des patients avaient reçu une chimiothérapie à base de platine antérieurement. La majorité des patients étaient stade IV au moment du diagnostic (62%), et 21% des patients avaient des métastases cérébrales. **L'histologie était quasi-exclusivement non-épidermoïde (99%)**. La majorité des patients étaient d'anciens fumeurs (81%) ou fumeurs actifs (12%).

Lors de l'analyse principale, réalisée sur le gel de données du 01/09/2020, 123 patients ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Trois patients ont été exclus car il n'avait pas de lésion mesurable initiale. Il

s'agissait donc d'une analyse en intention de traiter modifiée. **Parmi ces 123 patients, le taux de réponse objective a été de 37,4% [IC95% : 28,8-46,6]. La borne basse de l'IC95% était supérieure à la limite fixée a priori de 23%⁹.** La majorité des réponses étaient des réponses partielles (36%). A noter que 43% des patient ont été considérés comme stables, et 16% comme ayant progressé.

Parmi les critères secondaires, la durée médiane de réponse a été de 8,4 mois [IC95% : 6,9-8,4], le délai médian avant réponse de 1,35 mois (min-max : 1,2-6,1), la médiane de survie sans progression de 6,7 mois [IC95% : 4,9-8,1] et la médiane de survie globale de 12,0 mois [IC95% : 9,5-NE].

A noter 2 analyses exploratoires de suivi, réalisées sur les gels de données du 01/12/2020 et 15/03/2021, ayant mis en évidence des résultats similaires pour le taux de réponse objective (et ayant inclus 124 patients, avec un patient ayant finalement une lésion initiale mesurable).

A noter que ces résultats préliminaires d'efficacité, issus d'une étude de phase II non comparative, ne permettant qu'une évaluation de l'effet absolu de LUMYKRAS (sotorasib), et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'efficacité des traitements existants (comparateurs cliniquement pertinents), à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie.

La qualité de vie a été mesurée en utilisant les questionnaires QLQ-C30 et LC13, ainsi que l'EQ-5D-5L. Cependant, compte tenu de l'absence d'objectif pré spécifié pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats et de l'absence de donnée comparative permettant d'évaluer l'effet propre du sotorasib sur la qualité de vie, ces résultats ne seront pas décrits.

Comparaison indirecte

Méthodologie de la comparaison indirecte

Les données individuelles des 126 patients de l'étude CodeBreak 100 (cf. supra) et les données agrégées de 159 patients issus de la cohorte ESME, ont été utilisées. A noter que les critères d'inclusion de l'étude CodeBreak 100 ont été appliqués à la cohorte ESME afin sélectionner les patients correspondants. La comparaison indirecte a été réalisée selon la méthode MAIC (*matched adjusted 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 traitement¹⁰ ;
 - 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) ;

⁹ Taux mis en évidence dans l'essai REVEL (Garon EB et al, Lancet 2014)

¹⁰ Hastwell AJ et al. The effect of model misspecification in unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC): results of a simulation study. Value in Health 2020

- **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.**

Compte tenu de ces limites méthodologiques importantes, la validité de cette comparaison indirecte ne peut pas être assurée, et les résultats ne seront pas présentés.

Données de l'ATU de cohorte

Le rapport d'ATU couvrant la période du 04/08/2021 au 29/10/2021 a été fourni. Au total, au 29/10/2021, 414 patients ont été considérés comme traités par LUMYKRAS (sotorasib) dans le cadre de l'ATU de cohorte. A noter que 11 patients ont été considérés comme traités mais n'ont pas initiés le traitement.

L'âge médian a été de 66 ans (min-max : 36-88). La majorité des patients étaient des hommes (57%), anciens (82%) ou fumeurs actifs (3%). Le stade ECOG était 0 (22%), 1 (60%), 2 (16%) ou 3 (2%). La quasi-totalité des histologies était de type non-épidermoïde (97%). La proportion de patients ayant des métastases cérébrales actives était de 10%, et de métastases cérébrales non actives de 20%. Le nombre médian de ligne antérieure était de 2 (min-max : 1-9).

Les résultats de réponse ne seront pas décrits puisque seuls 47 patients ont eu une première visite de suivi documentée (précision insuffisante et absence de biais ne pouvant être écartée).

A noter que le laboratoire a indiqué que 425 patients supplémentaires ont bénéficié de l'ATU de cohorte depuis cette analyse.

4.5.2.2 Tolérance

Données issues de l'étude CodeBreak 100

Les données de tolérance décrites sont celles issues du gel de base de données du 15/03/2021, permettant un recul plus important (par rapport aux autres gels de base). La population de tolérance était constituée des 126 patients décrits précédemment. La durée médiane sous traitement était de 24 semaines (min-max : 1-77).

Au total, 99% des patients ont rapporté un événement indésirable, dont 61% de grades ≥ 3 . La proportion d'événements indésirables graves a été de 55%. La proportion d'événements indésirables évoluant vers le décès a été de 16%.

La proportion d'événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement a été de 9%.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (51%), nausée (31%), fatigue (25%), arthralgie (21%), élévation des ASAT (21%), élévation des ALAT (21%), constipation (19%), dyspnée (19%), vomissement (18%), douleur dorsale (17%) et toux (15%).

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).

Données issues de la comparaison indirecte

Aucune donnée de tolérance n'a été fournie dans la comparaison indirecte.

Données issues de l'ATU de cohorte

Compte tenu de la non-exhaustivité des données de suivi (sous-estimation), et de l'impossibilité d'écarter un biais, les données de tolérance issues de l'ATU de cohorte ne seront pas décrites.

4.5.3 Plan de développement

Le laboratoire indique qu'une étude de phase III (CodeBreak 200) est actuellement en cours (recrutement terminé). Il s'agit d'une étude en ouvert, randomisée versus docétaxel. Cette étude se situe au même niveau de la stratégie puisqu'elle inclut des patients atteints d'un CBNPC localement avancé non-résécable ou métastatique, avec mutation KRAS G12C, et ayant progressé ou rechuté après au moins une ligne antérieure.

4.5.4 Conclusion

Au total, compte tenu :

- de la nouvelle modalité de prise en charge que représente ce produit en ciblant spécifiquement la fusion KRAS G12C ;
- du taux de réponse globale observé d'environ 37% dans l'étude basket non comparative de phase I/II dans une indication validée par une AMM conditionnelle ;
- du plan de développement prévoyant une étude de phase III randomisée versus docétaxel, avec résultats attendus à moyen terme ;

et malgré :

- la valeur pronostique ou prédictive actuellement mal définie de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC ;
- le caractère préliminaire des données d'efficacité, issus d'une étude basket de phase I/II non comparative, avec un faible recul, ne permettant qu'une évaluation de l'effet absolu de LUMYKRAS (sotorasib), et non de son efficacité relative, alors qu'il existait des comparateurs cliniquement pertinents ;
- les limites méthodologiques majeures de la comparaison indirecte, ne permettant pas de tirer de conclusion sur l'apport et la place du produit par rapport aux alternatives ;

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, LUMYKRAS (sotorasib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante. Le cancer du poumon est une maladie grave, puisqu'il représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés avec les comparateurs cliniquement pertinents sont faibles (**avis d'experts**)
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié
- ➔ Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la fusion KRAS G12C malgré le fait que son apport thérapeutique soit difficilement quantifiable du fait des données préliminaires disponibles (étude de phase I/II). Il n'y a pas d'inconnue importante relative à la tolérance par ailleurs.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LUMYKRAS (sotorasib) 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 ».

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 22/02/2022 Date d'examen et d'adoption : 20/04/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Non
Présentations concernées	LUMYKRAS 120 mg, comprimé pelliculé Boîte de 240 (CIP : 34009 302 419 3 6)
Demandeur	AMGEN SAS
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 06/01/2022

	AMM conditionnelle : soumission des résultats de l'étude de phase III (Co-deBreak 200) versus docétaxel
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)
Classification ATC	L01XX73