
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [LUMYKRAS- (SOTORASIB)]

Rapport n°1 Période du 7 Juin 2022 au 19 Septembre 2022

1- Introduction

Le 28/04/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM, au laboratoire Amgen pour LUMYKRAS (sotorasib), 120 mg comprimés pelliculés, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD), dans l'indication suivante : « Sotorasib est indiqué 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 ».

Sotorasib est un inhibiteur sélectif de KRAS G12C (homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat de Kirsten), qui se lie de manière covalente et irréversible à la cystéine unique de KRAS G12C. L'inactivation de KRAS G12C par sotorasib bloque la signalisation et la survie des cellules tumorales, inhibe la croissance cellulaire et favorise l'apoptose de manière sélective dans les tumeurs hébergeant KRAS G12C, un moteur oncogène de la tumorigénèse. La dose recommandée est de 960 mg (8 comprimés) à prendre par voie orale, une fois par jour.

Cette AAP post-AMM permet le recueil d'informations relatives notamment aux caractéristiques des patients traités, à l'utilisation et à la pharmacovigilance du médicament. Elle est destinée à favoriser le bon usage du médicament ainsi que l'information des prescripteurs, des pharmaciens mais aussi des patients.

Le résumé ci-dessous présente les données recueillies dans le cadre du PUT-RD chez des nouveaux patients inclus dans l'accès précoce post-AMM sur la période du 7 juin 2022 au 19 septembre 2022 ainsi que les données recueillies chez les patients initiés dans le cadre de l'ATUc et poursuivant leur traitement dans le cadre de l'AAP post-AMM.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

- 334 nouveaux patients pour lesquels une demande d'AAP post-AMM a été effectuée. Il convient de noter que, dans le cadre de ce rapport, pour les patients précédemment inscrits dans l'ATUc, les données analysées seront limitées aux 78 patients pour

lesquels de nouvelles données ont été saisies dans l'AAP post-AMM (15 patients pour le formulaire d'initiation, 43 pour la visite de suivi et 20 pour le formulaire de non-initiation ou d'interruption). Les données n'ont pas été analysées pour 94 patients de l'ATUc pour lesquels seule une note d'information a été remplie dans l'AAP post-AMM et 249 patients de l'ATUc pour lesquels seuls les formulaires de commande ont été remplis dans l'AAP post-AMM sans aucune autre donnée collectée.

→ Nombre de patients inclus est 410 patients.

→ Nombre de patients exposés est 393 patients (population analysable).

La population analysée comprenait 393 patients, dont 76 patients (19,3 %) patients ayant initié le traitement par sotorasib sus le régime de l'ATUc et poursuivant le traitement dans le cadre de l'AAP post-AMM.

Caractéristiques des prescripteurs

Au total, 216 (100,0 %) centres ont eu accès à la plateforme d'acquisition électronique des données et 153 (70,8 %) d'entre eux ont inscrit au moins un patient. Parmi les 216 centres, 28,7% (62/216) sont des nouveaux centres hospitaliers qui ont demandé à participer à l'AAP post-AMM. Parmi les nouveaux centres, 54 (87,1%) avaient accès à la plateforme d'acquisition électronique des données et 51 (82,3%) ont inscrit au moins un patient. Pour la totalité des centres, la région Sud-Est (24,1%) de la France était la région la plus représentée, suivie par la région Nord-Est (22,3%), la région Nord-Ouest (18,5%), la région Ile-de France (17,1%) et la région Sud-Ouest (15,7%). Les CHG (Centre Hospitalier Général), les centres privés, les CHU (Centre Hospitalier Universitaire) et les CLCC (Centre de Lutte Contre le Cancer) représentaient respectivement 44,9%, 28,2%, 19,0% et 7,9% des centres. Pour la totalité des centres, 73 prescripteurs étaient des oncologues thoraciques et 58 des oncologues généraux.

Note : Les caractéristiques générales des patients et les caractéristiques de la maladie sont présentées pour les nouveaux patients dans l'AAP post-AMM.

Caractéristiques générales des patients

L'âge moyen à l'inclusion était de 65,1 ans, avec une prédominance masculine (53,9%). La majorité des patients étaient d'anciens fumeurs (80,8 %), et 84,0 % d'entre eux avaient un statut de performance ECOG $\leq$ 1.

Caractéristiques de la maladie

Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (95.3%) et Le statut négatif de PD-L1 (<1%) et le statut positif de PD-L1 ($\geq$ 50%) ont été observés dans 37,3% et 29,1% respectivement des tumeurs des patients. Les métastases ont principalement touché les organes suivants : le foie pour 54 patients (17,0%) et le système nerveux central actif et inactif pour 41 patients (12,9%) et 66 patients (20,8%), respectivement. D'autres organes ont été touchés : le poumon pour 122 patients (44,4%), les os pour 114 patients (41,5%).

Note : L'utilisation du sotorasib est présentée pour les patients exposés au sotorasib.

b. Conditions d'utilisation du sotorasib

Durée du traitement

La durée médiane du traitement sous sotorasib était de 4,1 [0,03-17,6] mois pour la population totale (n = 100/393), 6,0 [0,03-17,6] mois pour les patients provenant de l'ATUc et poursuivant via l'AAP post AMM (n = 67/76) et 2, 2 [0,4-3,4] mois pour les nouveaux patients du AAP post-AMM (n = 33/317) pour une durée médiane de suivi de 4,8 [0,9-20,9] mois, 6,9 [2,7-20,9] mois et 2,2 [0,9-3,4] mois, respectivement.

Changement de dose

Un changement de la dose a été rapporté chez 1 patient, 2 patients et 2 patients en raison de la survenue d'un événement indésirable lors des visites de suivi 1, 2, et 3 respectivement. Lors de la 4^{ème} visite de suivi, un changement de la dose a été rapporté chez 1 patient en raison d'une douleur, anorexie, perte de poids. Aucun changement de la dose n'a été rapporté au cours des autres visites de suivi.

Interruptions temporaires du traitement

Lors de la 1^{ère} visite de suivi, le traitement a été temporairement interrompu pour 2 patients, en raison de la survenue d'un événement indésirable (1 patient), d'une prostatite et d'une infection virale (COVID-19) (1 patient). Le nombre moyen d'interruptions temporaires du traitement était de 1 et la durée totale moyenne des interruptions temporaires du traitement était de 27 jours.

Lors de la 2^{ème} visite de suivi, le traitement a été temporairement interrompu pour 4 patients, en raison de la survenue d'un événement indésirable (3 patients) et d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique (1 patient). Le nombre moyen d'interruptions temporaires de traitement était de 1 et la durée moyenne des interruptions temporaires de traitement était de 9,5 jours.

Lors de la 3^{ème} visite de suivi, le traitement a été temporairement interrompu pour 2 patients, en raison de la survenue d'un événement indésirable. Le nombre moyen d'interruptions temporaires de traitement était de 1 et la durée moyenne des interruptions temporaires de traitement était de 2 jours.

Lors de la 4^{ème} visite de suivi, le traitement a été temporairement interrompu pour 2 patients, en raison de la survenue d'un événement indésirable (1 patient) et de l'arrêt de traitement (1 patient). Le nombre moyen d'interruptions temporaires de traitement était de 1 et la durée moyenne des interruptions temporaires de traitement était de 15 jours.

Lors de la 5^{ème} visite de suivi, le traitement a été temporairement interrompu pour 3 patients, en raison de la survenue d'un événement indésirable (2 patients) et de l'arrêt d'un traitement par radiothérapie (1 patient). Le nombre moyen d'interruptions temporaires de traitement était de 1 et la durée moyenne des interruptions temporaires de traitement était de 21,3 jours. Aucune interruption temporaire du traitement n'a été observée lors des autres visites de suivi.

Arrêt définitif du traitement

33 arrêts de traitement ont été rapportés à Amgen en raison de la progression de la maladie pour 23 patients, du décès pour 5 patients, d'un effet indésirable avec décision d'arrêter définitivement le sotorasib pour 4 patients (3 effets indésirables ont été rapportés : 2 patients avec diarrhée et 1 patient avec toxicité hépatique), décision du patient pour 2 patients, et de la détérioration de l'état neurologique pour 1 patient. Il convient de noter qu'un patient peut présenter plusieurs raisons d'interruption ou d'arrêt.

Note : les données d'efficacité sont présentées pour les patients exposés au sotorasib.

c. Données d'efficacité

En raison du faible nombre de formulaires de suivi et d'arrêt de traitement remplis par les professionnels de santé et du nombre non négligeable de données manquantes malgré les relances et actions de suivi, il est difficile de tirer des conclusions concernant l'efficacité de l'utilisation du produit.

Pour la période couverte par ce rapport, 23 patients ont vu progresser leur maladie, et 5 patients sont décédés.

En ce qui concerne les 5 patients décédés, le détail est présenté ci-dessous :

- Premier patient, un effet indésirable grave a été rapporté comme étant un adénocarcinome pulmonaire. La cause du décès était un cancer du poumon non à petites cellules, survenu 14 jours après la fin du traitement. La durée entre le début et la fin du traitement était de 1 mois et 26 jours.
- Deuxième patient, un effet indésirable grave a été rapporté comme étant un épanchement péricardique. La cause du décès était un épanchement péricardique, survenu 24 jours après la fin du traitement.
- Troisième patient, un effet indésirable grave a été rapporté comme une progression de la maladie. La cause du décès était la progression de la maladie, et le décès est survenu 1 jour après la date de fin du traitement.
- Quatrième patient, l'historique médical (antérieur et actuel) n'avait pas été renseigné. Aucun médicament concomitant n'a été fourni. Le patient a commencé le traitement à une date inconnue. Le patient est décédé à une date inconnue. La cause du décès était inconnue.
- Cinquième patient, aucune condition médicale antérieure n'a été rapporté. Aucun problème de santé actuel n'a été signalé. Aucun médicament concomitant n'a été fourni. Le patient a commencé son traitement à une date inconnue. Le patient est décédé à une date inconnue. La cause du décès était inconnue.

d. Données de qualité de vie

Après avis de l'HAS, il n'a pas été collecté de données de qualité de vie

e. Données nationales de pharmacovigilance

Pendant cette période et dans le cadre de l'AAP post-AMM, un total de 5 effets indésirables non graves et un total de 9 effets indésirables graves ont été rapportés :

Effets indésirables non graves (5) :

- Diarrhée (2) : effets indésirables non graves et attendus ayant entraîné l'arrêt du traitement
- Trouble hépatique ayant entraîné la modification du traitement (1), Usage hors AMM (1) et Erreur d'administration du produit (1) : effets indésirables non graves et inattendus

Effets indésirables graves (9) :

- Épanchement péricardique (1) : effet indésirable grave inattendu et d'issue fatale
- Toxicité hépatique (2) : effets indésirables graves attendus, dont un avait nécessité l'arrêt définitif du traitement et le 2ème un arrêt temporaire du traitement
- Progression de la maladie (1) : effet indésirable grave inattendu et d'issue fatale, le décès est survenu le jour suivant l'arrêt du traitement
- Décès (2) : classés comme effets indésirables graves inattendus
- Adénocarcinome pulmonaire (1) : effet indésirable inattendu et d'issue fatale. Le patient a reçu le traitement pendant 1 mois et 26 jours.
- Hospitalisation (2) : effets indésirables graves inattendus, dont 1 était toujours en cours.

Notons que pour les 5 cas de décès rapportés sur la période, les raisons de l'évolution fatale rapportées étaient : cancer du poumon non à petites cellules, épanchement péricardique, décès (sans autre information), et progression de la maladie.

3- Conclusion

Le taux de données manquantes est 15,5%. En effet, le passage en AAP post-AMM a eu lieu le 7 juin 2022 et les données périodiques de l'APP post-AMM ont été recueillies jusqu'au 19 septembre 2022, correspondant à la période estivale et moment où les centres ont moins de ressources pour saisir des données.

Amgen a pris les mesures suivantes pour augmenter la saisie des formulaires de suivi :

- 4 Mail (septembre, octobre et novembre 2022), pour rappeler et sensibiliser à l'importance de compléter les données.
- Proposition d'appels de soutien aux centres responsables de la saisie des données

La participation importante des centres dans le cadre de cette AAP post-AMM souligne le besoin médical couvert par sotorasib. En effet, pendant la période couverte par ce rapport, 62 nouveaux centres représentant différents types d'établissements (CHG, CHU, Cliniques, et

centres de lutte contre le cancer) répartis sur toute la France, ont effectué au moins une demande de PUT, et 51 centres ont inscrit au moins un patient.

Au cours de la période couverte par ce rapport (07/06/2022 - 19/09/2023), 410 patients éligibles ont été inclus et Lumykras (sotorasib) a été fourni à 397 patients. Le traitement a été effectivement initié chez 393 patients, dont 19,3 % (76 patients) ayant débuté le traitement dans le cadre de l'ATUc et poursuivant via l'AAP post-AMM et 80,7 % en tant que nouveaux patients (317 patients).

Pour les 317 nouveaux patients de l'AAP post-AMM, l'âge médian des patients lors de l'initiation du traitement par sotorasib était de 65,7 ans et la majorité des patients (84,0%) présentaient un statut ECOG de 0 ou 1.

Les données de ce premier rapport de synthèse confirment l'utilisation attendue de sotorasib, avec une médiane d'une 1 ligne de traitement systémique antérieure et une posologie correspondante à la posologie initiale recommandée (960 mg) pour 95,8% des patients (97,0% des nouveaux patients en AAP post-AMM et 93,3% des patients ayant débuté le traitement dans le cadre de l'ATUc et poursuivant via l'AAP post-AMM).

La majorité des nouveaux patients inscrits à l'AAP post-AMM (178 patients [57,6%]) ont reçu en première ligne une association de chimiothérapie à base de sels de platine et d'immunothérapie. 81 patients (26,2%) ont reçu une première ligne de chimiothérapie seule, et cette population est généralement plus âgée que celle exposée à la combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie en première ligne (respectivement 46,9% et 20,8% de 70 ans et plus).

195 patients (63,1%) ont reçu sotorasib en 2ème ligne, 85 patients (27,5%) ont reçu sotorasib en 3ème ligne, ce qui signifie que 10% des patients ont reçu sotorasib en 4ème ligne ou plus.

19,4% des patients (60/309) ont reçu sotorasib sans avoir été exposés à une combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie dans des traitements séquentiels ou sur la même ligne de traitement.

80,6% des patients ont été exposés à ces 2 classes thérapeutiques (chimiothérapie et immunothérapie), 58,9% (182/309*) ont été exposés à un traitement combiné sur la même ligne et 21,7% (67/309) ont été exposés à des traitements séquentiels sur 2 lignes distinctes.

La durée médiane du traitement sous sotorasib était de 4,1 [0,03-17,6] mois pour la population totale (n = 100/393), 6,0 [0,03-17,6] mois pour les patients provenant de l'ATUc et poursuivant via l'AAP post AMM (n = 67/76) et 2, 2 [0,4-3,4] mois pour les nouveaux patients du AAP post-AMM (n = 33/317) pour une durée médiane de suivi de 4,8 [0,9-20,9] mois, 6,9 [2,7-20,9] mois et 2,2 [0,9-3,4] mois, respectivement. Cependant, la durée de traitement médiane a été calculée en se basant sur la date d'arrêt du traitement indiquée dans les formulaires d'arrêt du traitement, et sur la date jusqu'à laquelle les données ont été recueillies (19 septembre 2022) pour les autres patients pour lesquels le formulaire d'arrêt du traitement n'a pas été rempli,

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié sur la base de l'analyse des données de pharmacovigilance collectées au cours de la période. Le faible nombre de déclaration spontanées d'effets indésirables et des fiches de visite de suivi remplies par les professionnels de santé rend difficile de tirer une conclusion quant à l'efficacité et la sécurité d'utilisation du produit.

*La population analysable est de 393 patients, parmi lesquels 76 proviennent de l'ATUc (pour qui nous n'avons pas collecté l'information concernant les séquences thérapeutique), et 8 patients pour qui le PDS n'a rempli les séquences thérapeutiques, ce qui nous donne un total de 309 patients.