

## Décision n° 2025.0025/DC/SEM du 23 janvier 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité KRAZATI (adagrasib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 janvier 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 KRAZATI (adagrasib) ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB pour la spécialité KRAZATI (adagrasib), reçue le 15 octobre 2024 ;  
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 25 octobre 2024 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 28 octobre 2024 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 novembre 2024 au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 6 janvier 2025 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 10 janvier 2025 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 janvier 2025 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne la spécialité **KRAZATI (adagrasib)**, dans l'indication « En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB 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.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer en France, avec une survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, de 20%. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) peut être altérée.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée. En effet, la Commission considère que les résultats de l'étude de phase III randomisée *versus* docétaxel ne mettent pas en évidence une perte de chance pour les patients traités par docétaxel, par rapport à ceux traités par adagrasib : malgré une significativité statistique, la Commission considère que la taille d'effet en matière de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente dans un contexte de cancer au stade avancé, avec un

pronostic défavorable à court terme. L'étude n'a pas mis en évidence un bénéfice en matière de survie globale ni en matière de qualité de vie. La tolérance n'est pas améliorée sous **KRAZATI (adagrasib)**.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.
- Cette spécialité n'est pas présumée innovante (au regard des comparateurs cliniquement pertinents), bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, par voie orale ; malgré un plan de développement clinique jugé adapté (comprenant une étude de phase III, randomisée versus le standard de prise en charge, docétaxel), la spécialité **KRAZATI (adagrasib)** dispose de données ne permettant pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge : absence de pertinence clinique du bénéfice en survie sans progression (différence absolue des médianes d'environ 1 mois : 5,49 mois versus 3,84 mois), absence de bénéfice démontré en survie globale dans un contexte de cancer avancé, absence de conclusion formelle sur la qualité de vie, et une tolérance non améliorée (notamment les événements indésirables graves, de 50% dans le groupe adagrasib versus 35,7% dans le groupe docétaxel). **KRAZATI (adagrasib)** n'est pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical partiellement couvert dans cette pathologie.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

## Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 janvier 2025.

Pour le collège :  
*Le président de la Haute Autorité de santé,*  
P<sup>r</sup> Lionel COLLET  
*Signé*

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

adagrasib

## KRAZATI 200 mg

Comprimés pelliculés

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025

- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)
- Adulte

## Synthèse

**Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur »**

**Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique**

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante** dès lors que le cancer du poumon représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer en France, avec une survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, de 20%. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) peut être altérée.

**La Commission considère qu'il existe désormais un traitement approprié dans l'indication considérée. En effet, la Commission considère que les résultats de l'étude de phase III randomisée versus docétaxel ne mettent pas en évidence une perte de chance pour les patients traités par docétaxel, par rapport à ceux traités par adagrasib :**

- Malgré une significativité statistique, la Commission considère que la taille d'effet en termes de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente ;
- Dans un contexte de cancer au stade avancé, avec un pronostic défavorable à court terme, l'étude n'a pas mis en évidence un bénéfice en termes de survie globale ni en termes de qualité de vie ;
- La tolérance n'est pas améliorée sous adagrasib.

**La Commission considère désormais que la mise en œuvre du traitement par adagrasib peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.**

**Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :**

- bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, par voie orale ;
- malgré un plan de développement clinique jugé adapté (comprenant une étude de phase III, randomisée versus le standard de prise en charge,

docétaxel), la spécialité KRAZATI (adagrasib) dispose de données ne permettant pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge : absence de pertinence clinique du bénéfice en survie sans progression (différence absolue des médianes d'environ 1 mois : 5,49 mois versus 3,84 mois), absence de bénéfice démontré en survie globale dans un contexte de cancer avancé, absence de conclusion formelle sur la qualité de vie, et une tolérance non améliorée (notamment les événements indésirables graves, de 50% dans le groupe adagrasib versus 35,7% dans le groupe docétaxel).

**KRAZATI (adagrasib) n'est pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical partiellement couvert dans cette pathologie.**

# Sommaire

---

|           |                                                                                                    |           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Contexte</b>                                                                                    | <b>4</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Environnement médical</b>                                                                       | <b>5</b>  |
| 2.1       | Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                                | 5         |
| 2.2       | Prise en charge actuelle                                                                           | 6         |
| 2.3       | Couverture du besoin médical                                                                       | 9         |
| <b>3.</b> | <b>Synthèse des données</b>                                                                        | <b>10</b> |
| 3.1       | Données disponibles                                                                                | 10        |
| 3.2       | Synthèse des données d'efficacité                                                                  | 10        |
| 3.2.1     | Etude KRYSTAL-12 - gel de base du 31 décembre 2023 (données finales de la survie sans progression) | 10        |
| 3.3       | Profil de tolérance                                                                                | 15        |
| 3.3.1     | Données issues de l'étude KRYSTAL-12 (gel de base du 31/12/2023)                                   | 15        |
| 3.3.2     | Données issues du PBRER no 1 (12 déc 2023 à 11 juin 2024)                                          | 16        |
| 3.3.3     | Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)                                                | 16        |
| 3.4       | Synthèse des données d'utilisation                                                                 | 16        |
| 3.5       | Modification du parcours de soins                                                                  | 17        |
| 3.6       | Programme d'études                                                                                 | 17        |
| <b>4.</b> | <b>Discussion</b>                                                                                  | <b>17</b> |
| <b>5.</b> | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence :</b>                                           | <b>18</b> |
| 5.1       | Maladie grave, rare ou invalidante                                                                 | 18        |
| 5.2       | Absence de traitement approprié                                                                    | 19        |
| 5.3       | Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement                                           | 19        |
| 5.4       | Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent    | 19        |
| 5.5       | Recommandations                                                                                    | 20        |

# 1. Contexte

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Résumé du motif d'évaluation               | <b>Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Indication concernée par l'évaluation      | – <b>Indication de l'AMM</b> : « En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | adagrasib (L01XX77)<br><b>KRAZATI 200 mg, comprimés pelliculés</b><br>– Boite de 180 comprimés pelliculés (CIP : 34009 302 951 7 5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Laboratoire                                | Bristol-Myers Squibb (Exploitant)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | Date initiale (procédure centralisée) : 05/01/2024<br>Spécificités : AMM conditionnelle associée à un PGR et à la soumission du rapport de l'étude clinique de phase III KRYSTAL-12<br>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Conditions et statuts                      | – <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> <li>• Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</li> <li>• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> </ul> – <b>Statut particulier</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accès compassionnel depuis le 03/04/2023 dans l'indication « Cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- en présence d'une mutation de KRAS p.G12C</li> <li>- ayant échappé à une seconde ligne de traitement par docetaxel</li> <li>- ou non éligible à un traitement par docetaxel »</li> </ul> </li> </ul> |
| Posologie dans l'indication évaluée        | La dose recommandée de KRAZATI est de 600 mg (trois comprimés de 200 mg) deux fois par jour.<br>Pour plus de précision, se référer au RCP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Classe pharmacothérapeutique               | Il s'agit d'un inhibiteur sélectif irréversible de la mutation KRAS G12C<br>Il ne s'agit pas du 1er de la CPT dans l'indication.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Information au niveau international        | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :<br><br>Le 12 décembre 2022, la FDA a autorisé KRAZATI (adagrasib) dans l'indication « for 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. »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – [Date]

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | Une demande de prise en charge dans une indication superposable à celle de l'AMM est en cours au Royaume-Uni, en Allemagne, au Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.                                                                                                                                                                               |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>  | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Evaluation par la Commission</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 15 janvier 2025.</li> <li>• Date d'adoption : 15 janvier 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite), Association Patients en Réseau</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul> |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon<sup>1</sup>. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

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

La valeur pronostique de la mutation KRAS G12C est actuellement mal établie<sup>2</sup>. Le tabac est un facteur étiologique très fréquent de la mutation (les non-fumeurs sont une très petite minorité (5%)).

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (Etats-Unis) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2013 et 2019, la survie à 5 ans depuis le diagnostic était de 8 % pour les stades métastatiques (stade IV), de 35 % pour les stades localement avancés (stade III), et de 63 % pour les stades localisés (stades I-II)<sup>3</sup>.

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 métastases. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être dégradée durablement<sup>4</sup>.

#### Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 52 000 nouveaux cas estimés par an en 2023)<sup>5</sup>. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme, avec une majorité des diagnostics (70

<sup>1</sup> Cancer du poumon : points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

<sup>2</sup> Human medicines European public assessment report (EPAR): Krazati, adagrasib, Date of authorisation: 05/01/2024. Disponible en ligne : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>3</sup> SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

<sup>4</sup> INCa – Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie>

<sup>5</sup> Santé Publique France – Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendance depuis 1990. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/article/incidence-des-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990>

à 80 %) <sup>6</sup> réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1<sup>er</sup> rang des décès par cancer chez l'homme et au 2<sup>ème</sup> rang chez la femme.

La prévalence de la mutation KRAS G12C dans le CBNPC a été estimée à environ 14 % <sup>7</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Les recommandations françaises préconisent d'effectuer une recherche de l'altération moléculaire KRAS pour les stades métastatiques dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs lors du traitement de première ligne et avant de débiter le traitement de seconde ligne <sup>8</sup>.

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<sup>ère</sup> ligne métastatique. La nature de ce traitement dépend des molécules utilisées auparavant, du score ECOG et de l'histologie <sup>9</sup> :

- Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne : chimiothérapie à base de sels de platine, comme en 1<sup>ère</sup> ligne : cisplatine-vinorelbine, cisplatine-gemcitabine, carboplatine-paclitaxel, cisplatine-docetaxel, cisplatine-pemetrexed (non-épidermoïde uniquement) ;
- Patients traités par immunothérapie + chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne : chimiothérapie en monothérapie : docétaxel, pemetrexed (non-épidermoïde uniquement). Une association paclitaxel + bevacizumab peut également être proposée ;
- Patients traités par bichimiothérapie en 1<sup>ère</sup> 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.

<sup>6</sup> HAS – Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaires – 2013. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_k\\_bronchopulmonaires\\_finalweb\\_091013.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb_091013.pdf)

<sup>7</sup> Nassar AH et al. Distribution of KRASG12C somatic mutations across race, sex, and cancer type. NEJM 2021 + données françaises non publiées de la cohorte ESME

<sup>8</sup> Recommandations AURA 2024 – CBNPC. Disponible en ligne : [https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2024/04/CBNPC\\_2024.pdf](https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2024/04/CBNPC_2024.pdf)

<sup>9</sup> INCa – Le cancer du poumon en chiffres. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KRAZATI (adagrasib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur.

### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                                                                              | Indication de l'AMM                                                                                                                                           | Date de l'avis            | SMR             | ASMR                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Chimiothérapies</b>                                                                                                |                                                                                                                                                               |                           |                 |                                                                      |
| <b>Génériques du cisplatine</b><br><i>Accord, Teva, Via-tris</i>                                                      | CBNPC avancé ou métastaté                                                                                                                                     | NA <sup>‡</sup>           | NA <sup>‡</sup> | NA <sup>‡</sup>                                                      |
| <b>Génériques du carboplatine</b><br><i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Teva, Viatris</i>                               | CBNPC                                                                                                                                                         | NA <sup>‡</sup>           | NA <sup>‡</sup> | NA <sup>‡</sup>                                                      |
| <b>NAVELBINE</b><br>(vinorelbine)<br><i>Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Sandoz</i>                        | CBNPC                                                                                                                                                         | NA <sup>‡</sup>           | NA <sup>‡</sup> | NA <sup>‡</sup>                                                      |
| <b>TAXOL</b><br>(paclitaxel)<br><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 radio-thérapie n'est pas indiquée                    | NA <sup>‡</sup>           | NA <sup>‡</sup> | NA <sup>‡</sup>                                                      |
| <b>TAXOTERE</b><br>(docetaxel)<br><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 |
| <b>ALIMTA</b><br>(pemetrexed)                                                                                         | 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                                       |

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                                                                 | Indication de l'AMM                                                                                                                     | Date de l'avis               | SMR                                         | ASMR                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>Lilly et génériques : Accord, EG, Ever Pharma, Fresenius Kabi, Hospira, Stragen, Viatris, Zentiva</i> |                                                                                                                                         |                              |                                             |                                             |
| <b>Immunothérapies</b>                                                                                   |                                                                                                                                         |                              |                                             |                                             |
| <b>OPDIVO</b><br>(nivolumab)<br><i>Bristol-Myers Squibb</i>                                              | CBNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure                                                 | 03/02/2016<br>(inscription)  | Important                                   | ASMR III (modérée) par rapport au docétaxel |
|                                                                                                          | CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure                                             | 11/01/2017<br>(inscription)  | Important (uniquement patients ECOG 0 ou 1) | ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel  |
| <b>TECENTRIQ</b><br>(atezolizumab)<br><i>Roche</i>                                                       | Monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure                                        | 30/05/2018<br>(inscription)  | Important (à l'exception des patients ALK+) | ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel  |
| <b>KEYTRUDA</b><br>(pembrolizumab)<br><i>MSD</i>                                                         | CBNPC localement avancé ou métastatique, avec PD-L1 ≥ 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure                          | 03/03/2021<br>(réévaluation) | Important (à l'exception des patients ALK+) | ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel  |
| <b>Thérapie ciblée</b>                                                                                   |                                                                                                                                         |                              |                                             |                                             |
| <b>LUMYKRAS</b><br>(sotorasib)<br><i>AMGEN</i>                                                           | CBNPC avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur | 19/07/2023<br>(réévaluation) | Faible                                      | ASMR V par rapport au docétaxel.            |

† inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR

Tous ces traitements sont pris en charge en France, à l'exception de LUMYKRAS (sotorasib). Suite à la décision du 05/10/2023 du collège de la HAS<sup>10</sup>, LUMYKRAS (sotorasib) n'est plus disponible en accès précoce. Cependant, la commission de la transparence a donné un avis favorable au remboursement pour cette spécialité avec un SMR faible et une ASMR V (à la date du présent avis cette spécialité n'est pas inscrite au JO).

A noter que LUMYKRAS (sotorasib) qui a obtenu une AMM le 06/01/2022 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de KRAZATI (adagrasib) (date de début d'inclusion : 22/02/2021) compte tenu d'un développement concomitant.

<sup>10</sup> Avis du collège de la HAS du 05/10/23 relatif à LUMYKRAS. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/lumykras\\_aap\\_postamm\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap190.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/lumykras_aap_postamm_decision_et_avisct_ap190.pdf)

Les spécialités GEMZAR (gemcitabine) et AVASTIN (bévaccizumab) peuvent être utilisées hors AMM en 2<sup>ème</sup> 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'immunothérapie<sup>11</sup>.

**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.**

---

<sup>11</sup> NCCN clinical practice guidelines in oncology – Non small cell lung cancer 2021

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de la spécialité KRAZATI (adagrasib) repose sur l'étude de phase III (KRYSTAL-12, NCT04685135) comparative, randomisée, conduite en ouvert, versus docétaxel Elle est analysée ci-après.

Le laboratoire a également fourni en annexe de leur dossier :

- Les données de la cohorte A d'une étude de phase I/II non-comparative (KRYSTAL-1) ayant évalué adagrasib chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique avec une mutation KRAS G12C. Compte tenu du schéma non comparatif de cette étude, elle ne sera donc pas retenue ;
- le résumé du premier rapport de synthèse périodique de l'autorisation d'accès compassionnel couvrant la période du 06/04/2023 au 05/04/2024.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude KRYSTAL-12 - gel de base du 31 décembre 2023 (données finales de la survie sans progression)

##### Présentation type pour essai clinique comparatif

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée (2 :1), ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'adagrasib par rapport au docétaxel en termes de survie sans progression chez 450 patients adultes atteints de CBNPC de stade localement avancé, non résécable ou métastatique, avec une mutation KRAS G12C, et ayant reçu une ligne de traitement antérieure à base de sels platine et immunothérapie.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patient adulte ( $\geq 18$  ans) ;
- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade localement avancé, non résécable ou métastatique, avec une mutation KRAS G12C ;
- **Progression avec une thérapie à base de sels de platine et d'une immunothérapie (anti-PD-(L)1) pour une maladie avancée ou métastatique ;**
- ECOG de grade 0 ou 1 ;
- Rétablissement des effets indésirables du traitement antérieur à la ligne de base ou au grade 1 (à l'exception de l'alopécie).

Les patients ayant été traités par une thérapie ciblant KRAS G12C ou le docétaxel ont été exclus de l'étude.

L'étude permettait un switch des patients randomisés dans le bras docétaxel vers adagrasib si leur maladie progressait avec une confirmation d'un comité indépendant en aveugle (BICR).

L'étude a débuté le 22/02/2021 (1er patient inclus) et l'extraction des données pour l'analyse finale de la survie sans progression a eu lieu le 31/12/2023.

##### Effectifs

À la date de clôture des données pour l'analyse finale de la SSP (gel de base : 31/12/2023), 453 patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 entre l'adagrasib (n = 301) et le docétaxel (n = 152). 3 patients (1%) dans le bras adagrasib et 12 patients dans le bras docétaxel (7,9%) n'ont pas été traités.

- 111 patients des 301 patients randomisés dans le bras adagrasib, soit 36,8%, étaient encore sous traitement par l'adagrasib ;
- 17 patients des 152 patients randomisés dans le bras docétaxel, soit 11,2% étaient encore sous traitement par docétaxel et 44 patients (28,9%) ont fait un switch vers le bras adagrasib suite à la progression de leur maladie.

Tableau 2 : Etude KRYSTAL-12, populations d'analyse à la date de clôture des données intermédiaires (gel de base : 31/12/2023)

|                                         | Groupe adagrasib | Groupe docétaxel | Total      |
|-----------------------------------------|------------------|------------------|------------|
| Randomisés, n                           | 301              | 152              | 453        |
| Randomisés et non traités, n            | 3 (1)            | 12 (7,9)         | 15 (3,3)   |
| Population de tolérance, n (%)          | 298 (99)         | 140 (92,1)       | 438 (96,7) |
| Cross-over docétaxel → adagrasib, n (%) | /                | 44 (28,9)        | 44 (9,7)   |
| En cours, n                             | 111 (36,8)       | 17 (11,2)        | 128 (28,2) |
| Sortie de l'étude, n (%)                | 138 (45,8)       | 69 (45,4)        | 207 (45,7) |
| Arrêté le traitement de l'étude, n (%)  | 190 (63,1)       | 135 (88,8)       | 325 (71,7) |

## Traitements reçus

Un total de 453 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe adagrasib (n = 301) : adagrasib, 600 mg soit 3 comprimés de 200 mg, par voie orale, deux fois par jour (posologie de l'AMM) ;
- Groupe docétaxel (n = 152) : docétaxel, 75mg/m<sup>2</sup> par perfusion intraveineuse, toutes les 3 semaines.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- La région (asie-pacifique vs. le reste du monde) ;
- Administration séquentielle vs. simultanée du dernier traitement par sels de platine et d'une immunothérapie (anti-PD-(L)1).

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été **la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant, en aveugle**. Elle était définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier.

A noter que les patients débutant 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 également censurés à la date de dernière évaluation sans progression ni décès. Une analyse de sensibilité a été effectuée sur ce point.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

1. **Le taux de réponse objectif (TRO)**, évalué par un CRI et défini par le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST v1.1.

2. **La survie globale (SG)**, définie par le délai entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause ;

### Analyses prévues au protocole

- L'analyse finale et unique de la survie sans progression était planifiée après la survenue de 246 événements (HR attendu 0.645).
- Le protocole prévoyait la réalisation d'une analyse intermédiaire de la survie globale à la survenue de 50% des décès attendus (environ 167 décès). L'analyse finale de la survie globale était planifiée après la survenue de 334 décès (HR attendu 0.72).
- Les seuils de signification pour ces analyses de la survie globale étaient déterminés en utilisant la méthode O'Brien-Fleming/LanDeMets, le seuil du risque alpha pour l'analyse intermédiaire de la survie globale étant déterminé au moment de l'analyse selon le nombre de décès observé.

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

### Principaux amendements au protocole

Cette étude a été initialement conçue avec comme critère de jugement principal la SG, mais après l'amendement 6 du protocole (en date de mars 2023), la SSP a remplacé la SG comme critère de jugement principal.

Un switch vers adagrasib était autorisé pour les patients du groupe docétaxel après une progression confirmée par le comité de relecture indépendant.

### Population de l'étude

Les patients inclus dans étaient des adultes avec 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 453 patients ont été randomisés dont 301 patients dans le groupe adagrasib et 152 patients dans le groupe docétaxel. Dans cette étude en ouvert, 3 patients (1%) dans le groupe adagrasib et 12 patients (7,9%) dans le groupe docétaxel n'ont pas reçu le traitement de l'étude. A noter que 21 patients (13,8%) du groupe docétaxel ont souhaité arrêter leur traitement après avoir été randomisés (versus 21 patients (7%) dans le groupe adagrasib) et 16 patients (10,5%) du groupe docétaxel contre 12 patients (4%) du groupe adagrasib sont sorti de l'étude.

L'âge médian était de 64 ans (min – max : 34 – 83 ans) et la patients étaient en majorité de sexe masculin (66,9%).

Concernant les caractéristiques de la maladie, il s'agissait majoritairement d'anciens (75,1%) ou de fumeurs actuels (19%), avec une histologie majoritairement non-épidermoïde (adénocarcinome) pour 94,9% des patients. Pour 94,3% des patient, la malaide était métastatique et pour 5,7% elle était localement avancée. Le score ECOG était de 0 pour 31,6% des patients, il était de 1 pour 68,2%. L'expression PD-L1 était < 1% chez 21% des patients, de 1 à 49% chez 43% des patients ou ≥ 50% chez 22,1% des patients.

**Tous les patients avaient reçu par un traitement systémique antérieur comprenant une chimiothérapie par sels de platine et une immunothérapie.** Le nombre de lignes antérieures pour une

maladie avancée ou métastatique était 1 pour 69,5% des patients, 2 pour 24,1% des patients et supérieur à 2 pour 6% des patients. 54,3% des patients avaient été traité par une radiothérapie dans une ligne ultérieure.

### Résultats sur le critère de jugement principal

A la date de l’analyse finale de la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant, en aveugle, prévue au protocole (gel de base du 31 décembre 2023), après un suivi médian de 9,43 mois, 257 événements de survie sans progression étaient survenus sur les 246 attendus dont 164/301 (54,5%) dans le groupe adagrasib versus 93/152 (61,2%) dans le groupe docétaxel.

A noter que 12 patients dans le groupe docétaxel n’ont pas reçu le traitement contre 3 dans le groupe expérimental.

Le traitement par adagrasib a démontré sa supériorité en termes de SSP par rapport au docétaxel : médiane de 5,49 mois (min-max : 0,03+ ;23,29+) dans le groupe adagrasib, et de 3,84 mois (min-max : 0,03+ ;13,93+) dans le groupe docétaxel, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 1,65 mois : HR = 0,58 (IC<sub>95%</sub> = [ 0,45 ; 0,76] ; p < 0,0001). La médiane de SSP dans le groupe adagrasib est inférieure à celle prévue dans le calcul d’effectif de l’étude : 5,5 mois observés contre 6,2 mois attendus. La différence de survie moyenne tronquée (RMST) à 9 mois est de 1,3 mois (5,6 vs 4,3) et à 12 mois de 1,8 mois (6,4 vs 4 ,6).

Il y a eu 137 patients censurés dans le groupe adagrasib et 59 patients censurés dans le groupe docétaxel, dont 20/137 (15%) et 13/59 (22%) liés à l’instauration d’un nouveau traitement. 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.

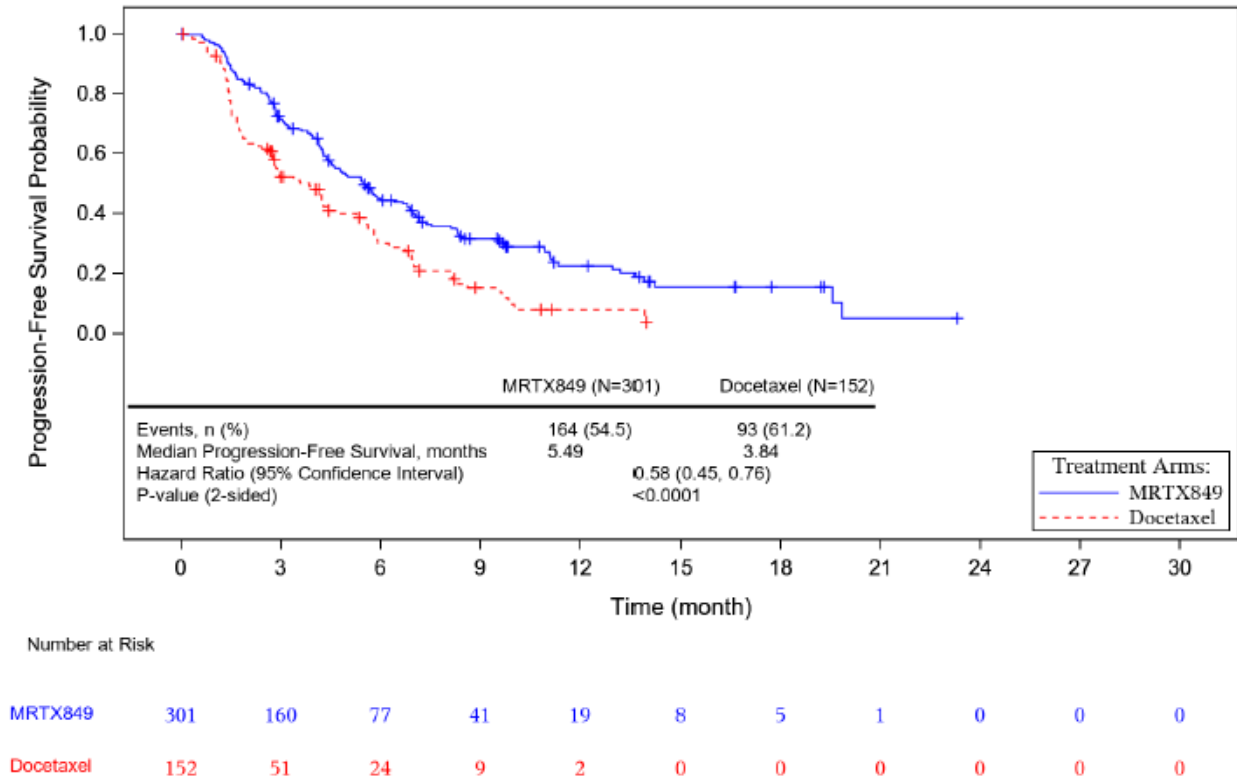


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur la Survie sans progression (population ITT) - Etude KRYSTAL-12

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

Adagrasib a été supérieur au traitement par docétaxel sur le taux de réponse objectif : 31,9% versus 9,2% (seuls 1% des patients du bras adagrasib ont présenté une réponse complète).

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre adagrasib et le docétaxel sur la survie globale (aucune donnée ni estimation n'ont été fournies par le laboratoire).

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude KRYSTAL-12

| Critère de jugement                                                                        | Adagrasib (N = 301) | Docétaxel (N = 152) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Taux de réponse objective (évaluée par un comité de relecture indépendant, en aveugle) TRO |                     |                     |
| n (%)                                                                                      | 96 (31,9)           | 14 (9,2)            |
| IC <sub>95%</sub>                                                                          | 26,7 ; 37,5         | 5,1 ; 15,0          |
| OR (adagrasib/docétaxel) (IC <sub>95%</sub> )                                              | 4,68 (2,56 ; 8,56)  |                     |
| p-value (bi-latérale)                                                                      | <0,0001             |                     |
|                                                                                            |                     |                     |
| Meilleure réponse globale [n (%)]                                                          |                     |                     |
| Réponse complète (RC)                                                                      | 3 (1,0)             | 0                   |
| Réponse partielle (RP)                                                                     | 93 (30,9)           | 14 (9,2)            |
| Maladie stable                                                                             | 140 (46,5)          | 75 (49,3)           |
| Maladie progressive                                                                        | 28 (9,3)            | 34 (22,4)           |
| Non évaluable                                                                              | 37 (12,3)           | 29 (19,1)           |
|                                                                                            |                     |                     |
| Survie globale                                                                             |                     |                     |
| Non fournie                                                                                | NS                  |                     |

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KRYSTAL-12 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*)<sup>12</sup> et EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

<sup>12</sup> Une mesure de la qualité de vie liée à la maladie qui évalue six symptômes majeurs du cancer du poumon et leur effet sur la détresse globale, la gravité des symptômes, l'impact sur les activités quotidiennes et la qualité de vie globale

### 3.3 Profil de tolérance

#### 3.3.1 Données issues de l'étude KRYSTAL-12 (gel de base du 31/12/2023)

A la date du 31 décembre 2023, la **durée moyenne (ET) d'exposition au traitement (adagrasib et docétaxel)** était de **5,56 mois (4,98 mois)** pour le groupe adagrasib et de **3,17 mois (2,56 mois)** pour le groupe docétaxel.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables et des décès

|                                                                                     | adagrasib (N = 298) | docétaxel (N = 140) | Cross-over adagrasib (N = 44) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|
| Événements indésirables (EI), n (%)                                                 | 298 (100)           | 138 (98,6)          | 44 (100)                      |
| EI de grade $\geq 3$ , n (%)                                                        | 213 (71,5)          | 93 (66,4)           | 26 (59,1)                     |
| EI graves (EIG), n (%)                                                              | 149 (50)            | 50 (35,7)           | 20 (45,5)                     |
| EI fatal, n (%)                                                                     | 48 (16,1)           | 10 (7,1)            | 11 (25)                       |
| EI ayant entraîné un arrêt du traitement, n (%)                                     | 40 (13,4)           | 25 (17,9)           | 2 (4,5)                       |
| EI ayant entraîné une réduction de la dose, n (%)                                   | 154 (51,7)          | 36 (25,7)           | 18 (40,9)                     |
| EI ayant entraîné une interruption du traitement, n (%)                             | 226 (75,8)          | 47 (33,6)           | 25 (56,8)                     |
| EI ayant entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement, n (%) | 237 (79,5)          | 67 (47,9)           | 28 (63,6)                     |

#### Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Un EI a été rapporté chez 298 patients (100%) dans le groupe adagrasib et 138 patients (98,6%) dans le groupe docétaxel. Les EI les plus fréquemment observés ( $\geq 20\%$ ) ont été : diarrhée (56,7% vs. 31,4%), vomissements (41,3% vs. 8,6%), nausée (38,3% vs. 22,1%), élévation des ALAT (33,2% vs. 2,9%), élévation des ASAT (33,2% vs. 1,4%), réduction de l'appétit (31,5% vs. 25,7%), anémie (30,5% vs. 35%) et augmentation de la créatinine (27,5% vs. 2,9%).

#### Événements indésirables (EI) de grades $\geq 3$

Au total, 213 patients (71,5%) ont rapporté au moins un EI de grades  $\geq 3$  dans le groupe adagrasib versus 93 patients (66,4%) dans le groupe docétaxel. Dans le groupe adagrasib, les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ( $\geq 15\%$ ) ont été la diarrhée (5,7% vs. 4,3%), les nausées (3% vs. 0,7%), l'anémie (4,7% vs. 5,7%), les vomissements (2,3% vs. 1,4%) et la réduction de l'appétit (4% vs. 2,1%).

#### Événements indésirables graves (EIG)

La proportion d'EIG a été de 50% dans le groupe adagrasib et de 35,7% dans le groupe docétaxel. Les EIG les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) ont été la progression d'un néoplasme malin (7,4% vs. 3,6%), la pneumonie (3,7% vs. 5%), les vomissements (3% vs. 1,4%), la pyrexie (2,3% vs. 0,7%) et la dyspnée (2% vs. 1,4%).

#### EI fatal

Au total, 48 patients (16,1%) du groupe adagrasib et 10 patients (7,1%) du groupe docétaxel sont décédés suite à un EI. Les principaux EI fatals rapportés dans le bras adagrasib étaient la progression

d'un néoplasme malin (7,4%), le décès (1,7%), la dyspnée (0,7), l'insuffisance respiratoire (0,7%) et le choc septique (0,7%).

Dans le bras docétaxel, les principaux EI fatals rapportés étaient la progression d'un néoplasme malin (3,6%) et l'arrêt cardio-respiratoire (1,4%)

### **EI ayant entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement**

Concernant, les réductions de dose ou interruptions de traitement suite à un EI, elles ont également été plus fréquentes dans le groupe adagrasib (237 patients, 79,5% vs. 67 patients, 47,9%). Les principales causes de d'interruption de traitement étaient: les vomissements, la diarrhée, l'élévation des ALAT/ASAT et les nausées.

### **3.3.2 Données issues du PBRER no 1 (12 déc 2023 à 11 juin 2024)**

L'exposition post-commercialisation a été estimée à partir des données de ventes américaines de l'adagrasib : L'exposition à l'adagrasib au cours de la période allant de décembre 2023 au 11 juin 2024 est estimée à 355,3 patient-année. L'exposition cumulée à l'adagrasib commercial entre le 12 décembre 2022 et le 11 juin 2024 est estimée à 690,1 patient-année.

Suite à une recommandation du PRAC adoptée le 11 avril 2024 et adoptée par le CHMP le 25 avril 2024, la partie « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des informations de sécurité du produit a été mise à jour pour ajouter des détails sur les réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). Les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de réactions cutanées. (Voir section 4.4 du RCP).

### **3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)**

KRAZATI (adagrasib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 1.0 approuvée en Mai 2023). Il n'y a aucun risque identifié ou potentiel considéré comme important pour adagrasib dans le plan de gestion des risques.

## **3.4 Synthèse des données d'utilisation**

KRAZATI (adagrasib) fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) depuis le 03/04/2023 dans l'indication « Cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique :

- en présence d'une mutation de KRAS p.G12C ;
- ayant échappé à une seconde ligne de traitement par docetaxel ;
- ou non éligible à un traitement par docetaxel ».

En date du 02/10/2024, 637 patients ont bénéficié d'un accès compassionnel dans cette indication. Le laboratoire a fourni le premier rapport couvrant la période du 06/04/2023 au 05/04/2024.

Durant la période couverte par le rapport, 252 demandes d'accès compassionnel ont été acceptées dans le CBNPC.

La population incluse dans l'accès compassionnel a en moyenne une maladie plus grave que celle de l'étude clinique. Parmi les patients inclus dans l'accès compassionnel, il y a une proportion plus importante de patients avec un ECOG  $\geq$  2 comparé à l'étude clinique (28,1% vs. 0%), la part des

patients ayant reçu 2 lignes ou plus est également supérieure (2 lignes de traitement : 41,3% vs. 24,1%, ≥ 3 lignes : 13,1% vs. 6%).

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie dans le cadre de ce programme d'AAC.

### 3.5 Modification du parcours de soins

KRAZATI (adagrasib) s'administre par voie orale, à raison de 3 comprimés de 200 mg, deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie. Cependant, aucune donnée n'a été fournie pour étayer une modification du parcours de soins.

### 3.6 Programme d'études

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

#### → Dans l'indication évaluée

##### Adulte

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Disponibilité des données |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Krystal-7      | Etude de phase 2 /3, multicentrique, randomisée, en ouvert.<br>La phase 3 de l'étude compare l'efficacité d'adagrasib en combinaison avec le pembrolizumab par rapport au pembrolizumab seul chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde non résécable, localement avancé ou métastatique, avec une mutation KRAS G12C et un TPS PD-L1 $\geq$ 50%, et qui sont candidats à un traitement de première ligne | Octobre 2029              |

#### → Dans d'autres indications

Une étude est en cours dans le cancer colorectal.

## 4. Discussion

Le présent avis concerne la demande d'inscription de KRAZATI (adagrasib), dans son indication en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur.

L'évaluation repose principalement sur l'étude de phase III, KRYSTAL-12.

Au total, KRAZATI (adagrasib) a démontré sa supériorité par rapport au docétaxel dans une étude randomisée, en ouvert (KRYSTAL-12) conduite chez 453 patients atteints de CBNPC de stade localement avancé, non résécable ou métastatique, avec une mutation KRAS G12C, et ayant progressé après une ligne de traitement antérieure à base de sels platine et immunothérapie :

- En termes de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 : HR = 0,58 ; IC<sub>95%</sub> [0,45 ; 0,76] ; p<0,0001. La médiane de survie sans progression selon le comité de relecture indépendant a été de 5,49 mois dans le groupe adagrasib, et de 3,84 mois dans le groupe docétaxel.
- En termes de taux de réponse objective évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 : OR = 4,68 ; IC<sub>95%</sub>[2,56 ; 8,56] ; p<0,0001.

**L'analyse intermédiaire de la survie globale n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe adagrasib et le groupe docétaxel. Les données chiffrées n'ont pas été fournies.**

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Un amendement en cours d'étude sur le critère de jugement principal, la survie globale devenue la survie sans progression ;
- 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 survie sans progression médiane est inférieure à celle attendue dans le calcul de la population de l'étude : 6,2 mois attendue contre 5,5 mois observée.
  - Le gain de survie sans progression moyen observé dans le groupe adagrasib est de 1,3 mois à 9 mois et de 1,8 mois à 12 mois.
- La réalisation **en ouvert** de l'étude, ayant entraîné **des biais d'évaluation possibles, et notamment l'évaluation des décisions de traitement**, avec de façon notable une augmentation dans le groupe docétaxel des non traitements puis des changements de traitement avant progression par rapport au groupe adagrasib (22% vs 15% des censures) ;
- Dans un contexte de maladie au stade avancé, avec un pronostic défavorable à court terme, l'absence d'impact démontré de KRAZATI (adagrasib) sur la survie globale, lors de l'analyse intermédiaire ;
- L'absence de pertinence clinique du taux de réponse objective dans ce contexte (aucune corrélation établie à ce jour avec la survie globale) ;
- L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, de nature exploratoire ;
- Le profil de tolérance de KRAZATI (adagrasib) n'apparaissant pas comme plus favorable que celui du docétaxel notamment sur la toxicité digestive et hépatique, et sur la fréquence d'effets indésirables avec issue fatale et d'événements indésirables de grades  $\geq 3$ .

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

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

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

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

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante** dès lors que le cancer du poumon représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer en France, avec une survie nette standardisée

à 5 ans, tous stades confondus, de 20%. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) peut être altérée.

## 5.2 Absence de traitement approprié

La Commission considère qu'il existe désormais un traitement approprié dans l'indication considérée. En effet, la Commission considère que les résultats de l'étude de phase III randomisée versus docétaxel ne mettent pas en évidence une perte de chance pour les patients traités par docétaxel, par rapport à ceux traités par adagrasib :

- Malgré une significativité statistique, la Commission considère que la taille d'effet en termes de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente ;
- Dans un contexte de cancer au stade avancé, avec un pronostic défavorable à court terme, l'étude n'a pas mis en évidence un bénéfice en termes de survie globale ni en termes de qualité de vie;
- La tolérance n'est pas améliorée sous adagrasib.

## 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La Commission considère désormais que la mise en œuvre du traitement par adagrasib peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.

## 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, par voie orale ;
- malgré un plan de développement clinique jugé adapté (comprenant une étude de phase III, randomisée versus le standard de prise en charge, docétaxel), la spécialité KRAZATI (adagrasib) dispose de données ne permettant pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge : absence de pertinence clinique du bénéfice en survie sans progression (différence absolue des médianes d'environ 1 mois : 5,49 mois versus 3,84 mois), absence de bénéfice démontré en survie globale dans un contexte de cancer avancé, absence de conclusion formelle sur la qualité de vie, et une tolérance non améliorée (notamment les événements indésirables graves, de 50% dans le groupe adagrasib versus 35,7% dans le groupe docétaxel).

**KRAZATI (adagrasib) n'est pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical partiellement couvert dans cette pathologie.**

## 5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de KRAZATI (adagrasib) dans l'indication «En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.