

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

adagrasib

**KRAZATI 200 mg,**

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 12 mars 2025

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

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement dans « KRAZATI est indiqué 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 »**


<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	KRAZATI (adagrasib) est une option de traitement dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>FAIBLE</b> dans le périmètre de l'AMM.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Pas de progrès par rapport au docétaxel.</b></p> <p>KRAZATI (adagrasib) a démontré une supériorité statistiquement significative en termes de survie sans progression et de taux de réponse objective évaluées par un comité de relecture indépendant, dans une étude de phase 3 randomisée en ouvert, par rapport au docétaxel.</p> <p>Cependant, ce résultat est limité par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de pertinence clinique de la différence absolue des médianes de survie sans progression, de 1,65 mois ;</li> <li>– la réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné des biais d'évaluation possible, notamment en termes de décisions de traitement ;</li> <li>– l'absence de démonstration d'un effet sur la survie globale, dans un contexte de maladie au stade avancé avec un pronostic défavorable ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– l’absence de pertinence clinique du taux de réponse objective dans ce contexte ;</li> <li>– l’absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;</li> <li>– le profil de tolérance de l’adagrasib, n’apparaissant pas comme plus favorable que celui du docétaxel ;</li> </ul> <p>la Commission considère que KRAZATI 200 mg (adagrasib), comprimés pelliculés, n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) par rapport au docétaxel.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à <b>environ 1700</b> patients par an.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. 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. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude KRYSTAL-12 - gel de base du 31 décembre 2023 (données finales de la survie sans progression)	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues de l'étude KRYSTAL-12 (gel de base du 31/12/2023)	14
3.3.2 Données issues du PBRRER no 1 (12 déc 2023 à 11 juin 2024)	15
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	15
3.4 Synthèse des données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
<b>4. Discussion</b>	<b>16</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>18</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	20

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 – Mars 2025

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « KRAZATI est indiqué 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 »
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	adagrasib (L01XX77) <b>KRAZATI 200 mg, comprimé pelliculé</b> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 180 comprimés (CIP : 34009 302 951 7 5)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	Bristol-Myers Squibb (Exploitant)
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 05/01/2024 Spécificités : AMM conditionnelle associée à un PGR et à la soumission du rapport de l'étude clinique de phase III KRYSTAL-12 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	– <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>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose recommandée de KRAZATI est de 600 mg (trois comprimés de 200 mg) deux fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif irréversible de la mutation KRAS G12C. Il ne s'agit pas du 1 <sup>er</sup> de la CPT dans l'indication.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :  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. »  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 : 29 janvier 2025.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 12 mars 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 KRAS (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 %)⁶ 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>.

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) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Chimiothérapies</b>				
<b>Génériques du cisplatine</b> <i>Accord, Teva, Viatris</i>	CBNPC avancé ou métastasé	NA <sup>‡</sup>	NA <sup>‡</sup>	NA <sup>‡</sup>
<b>Génériques du carboplatine</b> <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Teva, Viatris</i>	CBNPC	NA <sup>‡</sup>	NA <sup>‡</sup>	NA <sup>‡</sup>
<b>NAVELBINE</b> (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Sandoz</i>	CBNPC	NA <sup>‡</sup>	NA <sup>‡</sup>	NA <sup>‡</sup>
<b>TAXOL</b> (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb et génériques : AHCL, Arrow, Hospira, Kabi, Teva, Viatris</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA <sup>‡</sup>	NA <sup>‡</sup>	NA <sup>‡</sup>
<b>TAXOTERE</b> (docetaxel) <i>Sanofi et génériques : Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Nordic</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (inscription)	Important	ASMR IV (mineure) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine
<b>ALIMTA</b> (pemetrexed) <i>Lilly et génériques : Accord, EG, Ever Pharma, Fresenius Kabi, Hospira, Stragen, Viatris, Zentiva</i>	Monothérapie en seconde ligne du CBNPC, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge

## Immunothérapies

<b>OPDIVO</b> (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	CBNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	03/02/2016 (inscription)	Important	ASMR III (modérée) par rapport au docétaxel
	CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	11/01/2017 (inscription)	Important (uniquement patients ECOG 0 ou 1)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel
<b>TECENTRIQ</b> (atezolizumab) <i>Roche</i>	Monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	30/05/2018 (inscription)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel
<b>KEYTRUDA</b> (pembrolizumab) <i>MSD</i>	CBNPC localement avancé ou métastatique, avec PD-L1 $\geq$ 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure	03/03/2021 (réévaluation)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel

## Thérapie ciblée

<b>LUMYKRAS</b> (sotorasib) <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 (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.

Les spécialités GEMZAR (gemcitabine) et AVASTIN (bévacicumab) peuvent être utilisées hors AMM en 2<sup>ème</sup> ligne et plus et recommandées (recommandation AURA).

## ➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

<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)

## 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.**

## 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 ;
- **Patient éligible à une chimiothérapie à base de docétaxel ;**
- **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 ;

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

- Rétablissement des effets indésirables du traitement antérieur à la ligne de base ou au grade 1 (à l'exception de l'alopecie).

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 (1<sup>er</sup> 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 évalués

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 résecable 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 sortis de l'étude.

L'âge médian était de 64 ans (min – max : 34 – 83 ans) et les 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 patients, la maladie 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 traités 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.

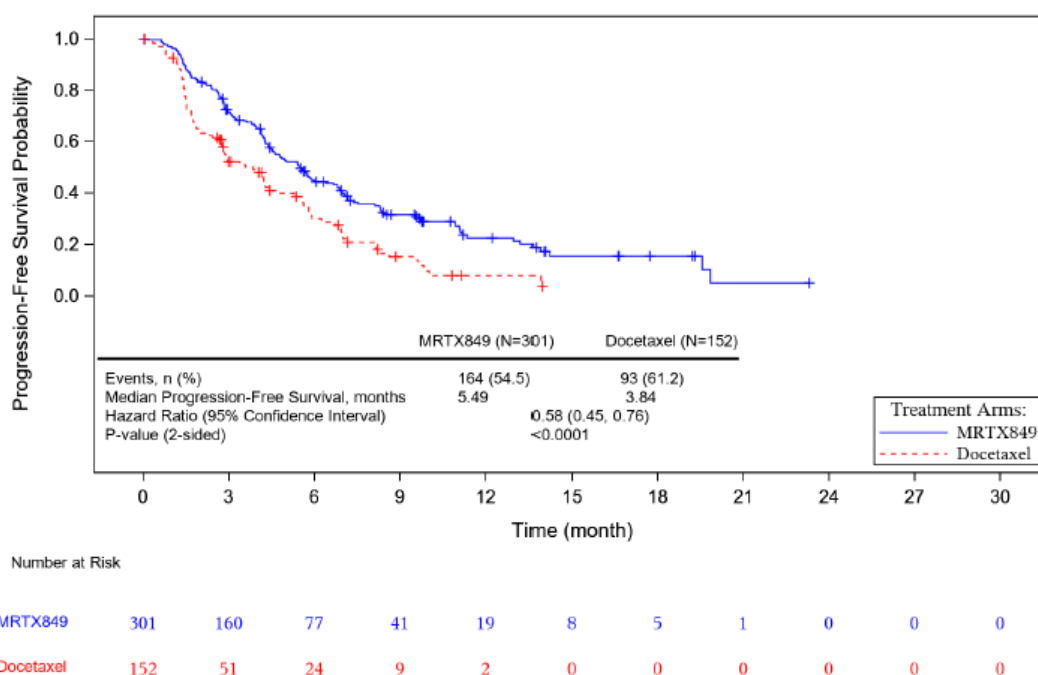


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur la Survie sans progression (population ITT) - Etude KRYSTAL-12

### 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)
<b>Taux de réponse objective (évaluée par un comité de relecture indépendant, en aveugle) TRO</b>		
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	
<b>Meilleure réponse globale [n (%)]</b>		
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)
<b>Survie globale</b>		
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.

## 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 grades $\geq 3$ , 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%), une 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%).

<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

### **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 PBRR 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%,  $\geq 3$  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. 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 résecable, 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 en 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 ainsi que 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

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

KRAZATI (adagrasib) est une option de traitement dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

### 5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer du poumon non à petites cellules avancé avec mutation KRAS G12C est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- Il existe des alternatives thérapeutiques non spécifiques à la mutation KRAS G12C, dans un contexte où la valeur pronostique et prédictive de cette mutation est mal définie.
- Il s'agit d'une option de traitement au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1) chez les patients ayant progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
  - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité (estimation ponctuelle de la différence absolue en termes de survie sans progression faible et sans pertinence clinique retenue, avec une absence de gain démontré en survie globale) ou sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soin et/ou de vie,

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

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KRAZATI 200 mg (adagrasib), comprimé pelliculé, est faible dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KRAZATI 200 mg (adagrasib), comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et à la posologie de l'AMM.**

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

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

Cependant, ce résultat est limité par :

- l'absence de pertinence clinique de la différence absolue des médianes de survie sans progression, de 1,65 mois ;
- la réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné des biais d'évaluation possible, notamment en termes de décisions de traitement ;
- l'absence de démonstration d'un effet sur la survie globale, dans un contexte de maladie au stade avancé avec un pronostic défavorable ;
- l'absence de pertinence clinique du taux de réponse objective dans ce contexte ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- le profil de tolérance de l'adagrasib, n'apparaissant pas comme plus favorable que celui du docétaxel ;

**la Commission considère que KRAZATI 200 mg (adagrasib), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au docétaxel.**

## 5.5 Population cible

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

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2023 à 52 777<sup>1</sup>. Selon l'étude KBP-ESCAP-2020, le CBNPC représente environ 87% des cancers bronchiques primitifs soit 45 916 nouveaux cas de CBNPC par an<sup>13</sup>.

Environ 80% des patients atteints de CBNPC sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (stade III ou IV), soit 36 733 patients<sup>14,15</sup>. Par ailleurs, il est estimé que 40% des patients

<sup>13</sup> Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer*. 2013 Jul;81(1):32-8.

<sup>14</sup> Auclin et al, Second-line treatment outcomes after progression from first-line chemotherapy plus immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Lung April Cancer* 2023

<sup>15</sup> Paz-Ares, Sacituzumaab Govitecan vs Docetaxel in patients with metastatic NSCLC with platinum based chemotherapy and PD-(L)1 inhibitors : primary results from the phase 3 evoke, ASCO

diagnostiqués à un stade localisé évolueront vers un stade avancé ou métastatique dans l'année, soit 3 673 patients supplémentaires<sup>16,17</sup>. Ainsi, le nombre de patients atteints d'un CBNPC avancé est estimé à 40 406 patients.

La prévalence de la mutation KRAS G12C retrouvée principalement dans le CBNPC non-épidermoïde, représentant 75%<sup>18</sup> des cas, est estimée à 13%<sup>19</sup>, soit environ 3 940 patients. Dans le CBNPC épidermoïde, représentant 25% des cas<sup>16</sup>, la prévalence de la mutation KRAS G12C est moindre et est estimée entre 1 et 3%, soit 101 - 303 patients supplémentaires<sup>20,21</sup>.

Le nombre de patients atteints d'un CBNPC avancé présentant la mutation KRAS G12C est donc estimé à 4 041 - 4 243 patients.

Enfin, les données de la cohorte ESME (rapport non publié)<sup>22</sup> rapporte qu'environ 40% des patients atteints d'un CBNPC avec mutation KRAS G12C ont reçu au moins 2 lignes de traitements, soit 1 616 - 1 697 patients.

**La population cible de KRAZATI (adagrasib) est estimée à environ 1 700 patients par an au maximum.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

### → Autres demandes

La Commission regrette l'absence de données robustes de qualité de vie pour ce traitement, comme souhaité par les associations de patient.

<sup>16</sup> Avis de la Commission de la Transparence, LUMYKRAS 15/06/2022

<sup>17</sup> Auclin et al, Second-line treatment outcomes after progression from first-line chemotherapy plus immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer, Lung April Cancer 2023

<sup>18</sup> Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000-2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. Lancet Reg Health Eur. 2022 Aug 29;22:100492.

<sup>19</sup> Pasi A, Jänne et al, Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation, N Engl J Med 2022;387:120-31. DOI: 10.1056/NEJMoa2204619

<sup>20</sup> Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, et al. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. Cancer Genet 2016;209:195-8

<sup>21</sup> Acker F, Stratmann J, Aspacher L, et al. KRAS Mutations in Squamous Cell Carcinomas of the Lung - The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers, Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers

<sup>22</sup> EPAR KRAZATI 09/11/2023