

Cancer du poumon non à petites cellules

# Un traitement ciblé pour les patients présentant la mutation KRAS G12C (1)

**Des décennies de recherche ont désormais permis de mettre à la disposition des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules présentant la mutation KRAS G12C un traitement ciblé efficace (1, 2). Dans le cadre de l'étude pivot CodeBreaK 100, le sotorasib (Lumykras®), un inhibiteur hautement sélectif de KRAS G12C, a permis d'obtenir une réponse rapide et durable chez les patients fortement prétraités (2). Le suivi à long terme de deux ans a également montré une efficacité et une tolérance prometteuses du traitement oral (3).**

Les mutations activatrices (KRAS)\* sont les mutations conductrices oncogéniques les plus fréquentes dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). La mutation la plus largement répandue est la mutation KRAS G12C, retrouvée dans environ 13% des adénocarcinomes (2). Après des décennies de recherche, un traitement ciblé efficace, à savoir l'inhibiteur de KRAS G12C hautement sélectif sotorasib (Lumykras®), est pour la première fois à la disposition des patients adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde, localement avancé ou métastatique présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après une ligne antérieure de chimiothérapie à base de platine et/ou d'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 (1).

### CodeBreaK 100: réponse rapide et durable (2, 3)

L'étude CodeBreaK 100 de phase II, ouverte, à un bras et multicentrique, a évalué l'efficacité et la sécurité du sotorasib chez 126 patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie avait progressé sous des traitements standards. Des patients présentant des métastases cérébrales stables ont également été inclus dans cette étude. Les patients ont reçu par voie orale une dose de

960 mg de sotorasib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie pendant 5,5 mois en médiane (0,2 – 17,8)(2). La période de suivi à long terme la plus longue à ce jour est de 2 ans (3). Le critère d'évaluation principal de l'étude CodeBreaK 100 était le taux de réponse objective (ORR), évalué par un comité central indépendant selon les Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). Les critères d'évaluation secondaires importants étaient la durée de la réponse (DOR), le taux de contrôle de la maladie (DCR), la survie globale (OS) et la tolérance (2).

L'ORR des patients traités par le sotorasib était de 37,1% (IC à 95% : 28,6 - 46,2) avec un suivi médian de 15,3 mois et a augmenté à 40,7% (IC à 95% : 33,3 - 48,4) lors du suivi à long terme d'un total de 174 patients de l'étude de phase I et de l'étude CodeBreaK 100 (2, 3). Cette réponse des patients de l'étude CodeBreaK 100 au traitement a été non seulement rapide, avec un délai médian de 1,4 mois, mais aussi durable, avec une DOR médiane de 11,1 mois (IC à 95% : 6,9-non évaluable) (2). Lors du suivi à long terme, la mDOR a augmenté à 12,3 mois (IC à 95% : 7,1 - 15,0) (3). Une réduction de la charge tumorale a été mesurée chez 82,3% des patients traités par le sotorasib et les patients ayant répondu au traitement ont présenté une réduction tumorale moyenne

de 60% (2). Le DCR au cours du suivi à long terme était de 83,7% (IC à 95% : 77,3 - 88,9) (3). Au total, une mOS de 12,5 mois (IC à 95% : 10,0 - 17,8) a été atteinte. L'OS après la première année sous traitement par le sotorasib était de 50,8% (IC à 95% : 42,8 - 58,2) et 32,5% des patients (IC à 95% : 25,0 - 40,2) étaient encore en vie après la deuxième année (Figure) (3).

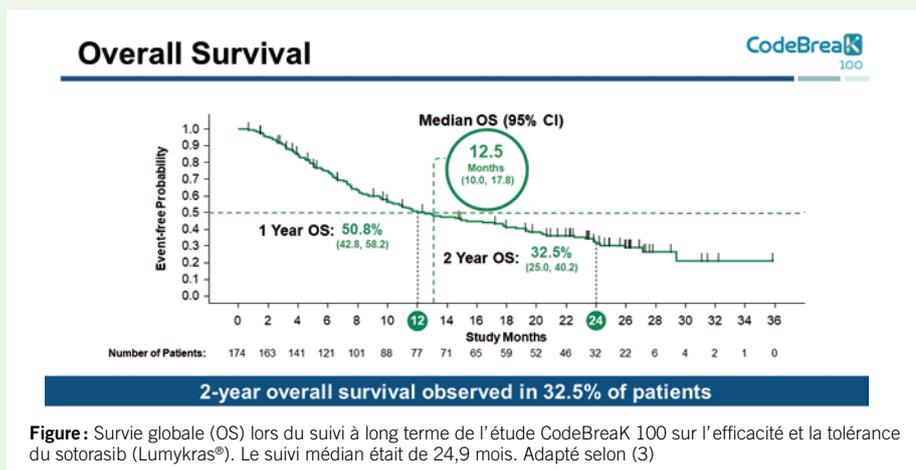
### Profil de tolérance favorable, également du point de vue des patients (2, 4)

Les événements indésirables liés au traitement (EILT) étaient essentiellement légers (grade ≤ 2) et sont survenus chez 69,8% des patients. Les EILT les plus fréquents étaient des diarrhées (32%), des nausées (19%) ainsi qu'une élévation des paramètres hépatiques (15% ASAT, 15% ALAT). Des arrêts du traitement liés au médicament ont été observés chez 7% des participants à l'étude (2). Aucun nouvel indice concernant la sécurité n'a été enregistré au cours du suivi à long terme sur 2 ans (3). Un questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé a par ailleurs montré que la plupart des participants à l'étude n'étaient pas du tout gênés par les effets indésirables liés au traitement par le sotorasib (4).

### Conclusion

Après plus de 40 ans de recherche, l'autorisation accordée au sotorasib permet pour la première fois de disposer d'une thérapie ciblée également pour les patients atteints de CPNPC présentant une mutation KRAS G12C (1). Dans l'étude CodeBreaK 100, ce traitement a montré des résultats cliniques prometteurs en cas de CPNPC par rapport aux traitements historiques, en entraînant une réponse rapide et durable chez les patients fortement prétraités et en présentant un profil de tolérance gérable (1-5).

\*KRAS=Kirsten rat sarcoma virus oncogene homologue





**Entretien avec le Dr Addeo**

Oncologue en chef aux Hôpitaux Universitaires de Genève

**Le sotorasib (Lumykras®), première option de traitement à être autorisée pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant la mutation KRAS G12C, a été évalué dans le cadre de l'étude de phase II CodeBreaK 100. Comment évaluez-vous, dans le contexte des données déjà connues, les résultats du suivi à long terme de l'étude CodeBreaK 100, présentés récemment au congrès de l' AACR ?**

Les nouvelles données portant sur le traitement par le sotorasib sont encore plus impressionnantes que l'évaluation initiale de l'étude CodeBreaK 100 datant de l'année dernière. Cette nouvelle analyse à long terme comporte un plus grand nombre de participants, avec plus de 170 patients, et montre, avec plus de 40 %, un taux de réponse (ORR) plus élevé qu'auparavant dans le groupe de patients étudié. La durée de la réponse reste également très bonne. Personnellement, j'ai été extrêmement impressionné par ces données à long terme et je trouve que l'on sous-estime souvent l'importance de pouvoir proposer un tel traitement aux patients. Après tout, nous parlons ici d'une mutation dont nous savions, ou pensions savoir, qu'elle était impossible à traiter. Maintenant, nous disposons d'un médicament qui est efficace même chez les patients fortement prétraités. Ces nouvelles données sont donc globalement très prometteuses.

**Selon vous, comment peut-on transposer les résultats de l'étude aux conditions de la vie réelle? Pouvez-vous décrire les expériences que vous avez faites jusqu'à présent?**

En ce qui concerne les données en conditions réelles, il est tout d'abord important de comprendre que les patients sont plutôt en bonne forme dans une étude clinique. Lorsque le médicament sera utilisé en conditions réelles, il faut donc s'attendre à ce que les données obtenues ne soient plus aussi bonnes que dans l'étude clinique, même si le médicament est globalement très efficace et bien gérable. Cette remarque est toutefois valable pour tous les médicaments. Je m'attends à ce que le sotorasib ait un impact énorme dans notre pratique réelle. En effet, la mutation KRAS G12C est très répandue dans

les cancers du poumon et le traitement est donc susceptible d'être bénéfique à un très grand nombre de patients. Le sotorasib n'est pas seulement efficace, il présente également un très bon profil de tolérance. Dans l'ensemble, le sotorasib représente une bien meilleure option thérapeutique que les options de chimiothérapie standards, qui sont moins bien tolérées et moins efficaces.

**Que disent vos patients de leur expérience avec le sotorasib et comment évaluez-vous la tolérance au traitement?**

Je pense que le traitement par le sotorasib devrait être accompagné de certaines mesures visant à gérer les éventuels effets secondaires. La diarrhée est l'un des problèmes les plus fréquemment signalés par les patients, et nous devons être en mesure de le traiter. D'après mon expérience, le traitement par le sotorasib est bien toléré tant que nous réagissons rapidement et que nous traitons la diarrhée, par exemple avec du lopéramide ou d'autres anti-diarrhéiques. Cet effet secondaire se gère assez facilement si le médecin traitant est attentif et réagit rapidement et de manière appropriée. Dans la plupart des cas, le traitement est bien toléré et les arrêts de traitement dus à une toxicité sont rares.

**Qu'en est-il de l'élévation des paramètres hépatiques lors du traitement par le sotorasib?**

L'élévation des valeurs hépatiques ou des transaminases est un peu plus difficile à identifier, car les patients se sentent généralement bien et ne mentionnent pas d'eux-mêmes cet effet secondaire. La plupart du temps, c'est lors d'une analyse de sang réalisée en laboratoire que l'augmentation de ces paramètres est découverte. Le mécanisme de cette réaction n'est pas non plus encore totalement élucidé. Il n'existe aucune recommandation claire sur la manière de traiter une élévation des paramètres hépatiques. En théorie, le traitement devrait être interrompu dès qu'une élévation des paramètres hépatiques d'un degré de gravité égal à 3 est mesurée. En présence de symptômes, l'interruption de traitement s'applique déjà avec une élévation des paramètres hépatiques de grade 2. Lorsque les

valeurs hépatiques se sont normalisées à un niveau de gravité égal à 1, il convient de reprendre le traitement à une dose réduite de 480 mg. La question de savoir si le patient doit ou non recevoir des stéroïdes dans ce contexte fait toujours l'objet d'un débat. Je ne pense pas qu'il y ait suffisamment d'éléments à disposition pour prescrire des stéroïdes aux patients présentant une augmentation des taux de transaminases.

L'état actuel des connaissances est donc qu'il convient d'interrompre le traitement si le patient présente une augmentation des paramètres hépatiques de grade 3 et est asymptomatique, ou une augmentation des paramètres hépatiques de grade 2 avec des symptômes. Dès que les valeurs hépatiques sont revenues à un grade 1, le traitement peut être poursuivi à une dose réduite.

**Où voyez-vous le sotorasib dans l'environnement thérapeutique du CPNPC?**

Nous attendons tous l'étude CodeBreak200 qui compare le sotorasib au docétaxel. Je suppose toutefois que cela n'est même pas vraiment nécessaire, car le sotorasib est déjà autorisé en tant que traitement de deuxième ligne. À l'heure actuelle, je considère clairement le sotorasib comme un traitement de deuxième ligne après une immunochimiothérapie par exemple. Je ne pense pas que le médicament doive être utilisé en première ligne ; des études cliniques sont encore nécessaires pour cette utilisation. Il faudrait alors peut-être combiner le sotorasib à d'autres médicaments. Pour moi, le sotorasib est actuellement une option thérapeutique de deuxième ligne, qui devrait être proposée à tout patient présentant la mutation KRAS G12C.

**Références :**

1. Information professionnelle actuelle de Lumykras® (sotorasib) sur [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).
2. Skoulidis F et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p. G12C mutation. *New England Journal of Medicine*, 2021. 384(25): p. 2371-2381.
3. Dy GK et al. Long-term Outcomes With Sotorasib in Pre-treated KRAS p.G12C Mutated NSCLC: 2-year Analysis of CodeBreaK 100 Presented at American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, April 8-13, 2022; New Orleans.
4. Spira AI et al. Patient-reported outcomes (PRO) from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in KRAS p. G12C mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). 2021, Wolters Kluwer Health.
5. Horn L et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*, 2017. 35(35): p. 3924-3933.

Les professionnels de la santé peuvent demander les références auprès de [medinfo-ch@amgen.com](mailto:medinfo-ch@amgen.com).

**MENTIONS LÉGALES**

**Rapport :** Dr. sc. nat. Katja Becker, Iaculis

**Interview :** Sonia Fröhlich de Moura, Iaculis

**Rédaction :** Thomas Becker

Avec le soutien financier d'Amgen Switzerland AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

**Information professionnelle LUMYKRAS® (sotorasib) :** Inhibiteur du KRASG12C. **Indication :** LUMYKRAS est indiqué en monothérapie pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde localement avancé ou métastatique, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après un traitement précédent de chimiothérapie à base de platine et/ou immunothérapie anti-PD 1/PD L1. L'efficacité et la sécurité de LUMYKRAS n'ont pas été étudiées chez des patients avec d'autres mutations activatrices oncogènes. **Posologie/Mode d'emploi :** La posologie recommandée pour LUMYKRAS est de 960 mg (huit comprimés de 120 mg) par voie orale, une fois par jour, chaque jour à la même heure, avec ou sans nourriture. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Mises en garde et précautions :** LUMYKRAS peut causer une hépatotoxicité qui peut provoquer une lésion hépatique d'origine médicamenteuse et une hépatite. Dans les essais cliniques, des augmentations des ALAT et ASAT ont été observées. Des cas d'ILD/de pneumopathie inflammatoire ont été observés chez des patients traités par LUMYKRAS et qui avaient été traités précédemment par immunothérapie ou radiothérapie. **Interactions :** Des restrictions et instructions posologiques particulières existent pour l'utilisation concomitante de LUMYKRAS avec des médicaments réduisant l'acidité, des inducteurs puissants du CYP3A4, des substrats du CYP3A4, des substrats de la glycoprotéine P et des médicaments dont l'élimination dépend de manière critique de la quantité disponible de glutathion. **Grossesse/Allaitement :** LUMYKRAS ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement par sotorasib. Il n'est pas établi si le sotorasib ou ses métabolites passent dans le lait maternel humain. **Effets indésirables :** Très fréquents: anémie, céphalées, toux, dyspnée, diarrhée, nausée, vomissement, constipation, douleurs abdominales, aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, arthralgie, douleurs musculo squelettiques, fatigue, œdème, pyrexie. Fréquents: pneumonie, numération de lymphocytes diminuée, appétit diminué, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, phosphatase alcaline sanguine augmentée, bilirubine sanguine augmentée, gamma glutamyltransférase augmentée, rash. **Présentation :** 240 comprimés pelliculés à 120 mg. Pour de plus amples informations, veuillez consulter l'information professionnelle sur [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). **Catégorie de vente :** A. **Titulaire de l'autorisation :** Amgen Switzerland AG, Risch; Domicile: 6343 Rotkreuz. LUMYKRAS 1221.

CH-LK-0422-00003 F