

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr LUMAKRAS<sup>MD</sup>**

comprimés de sotorasib

comprimés, 120 mg, 240 mg, voie orale

Agent antinéoplasique

Code ATC : L01XX73

« LUMAKRAS, indiqué pour :

- le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant la mutation G12C de l'homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat de Kirsten (mutation *KRAS G12C*), localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique, qui ont déjà reçu au moins un traitement à action générale

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant LUMAKRAS, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html> »

Amgen Canada Inc.  
6775 Financial Drive, bureau 300  
Mississauga (Ontario)  
L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :  
9 septembre 2021

Date de révision :  
4 mars 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 292305

© 2021-2025 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

**Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou pour la totalité de ses indications.**

### **Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bienfaits sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

## DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	10/2023 10/2024 01/2025
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	10/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	08/2024 01/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	01/2025

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>3</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	8
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12

<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>12</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	15
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	17
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques ....	17
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants.....	17
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	17
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>18</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-comportement .....	18
9.4	Interactions médicament-médicament .....	19
9.5	Interactions médicament-aliment .....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
10.1	Mode d'action .....	20
10.2	Pharmacodynamie.....	21
10.3	Pharmacocinétique .....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>		<b>25</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	26
14.2	Résultats de l'étude .....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>28</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>30</b>

« LUMAKRAS, indiqué pour :

- le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant la mutation G12C de l'homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat de Kirsten (mutation *KRAS G12C*), localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique, qui ont déjà reçu au moins un traitement à action générale

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant LUMAKRAS, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html> »

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **AC-C 1 INDICATIONS**

LUMAKRAS<sup>MD</sup> (sotorasib) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant la mutation G12C de l'homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat de Kirsten (mutation *KRAS G12C*), localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique, qui ont déjà reçu au moins un traitement à action générale.

L'autorisation de mise en marché avec conditions pour cette indication se fonde sur le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)). Le maintien de l'approbation de cette indication dépendra de la corroboration et de la description des bienfaits cliniques dans le cadre d'au moins une étude de confirmation.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a par conséquent autorisé aucune indication concernant l'utilisation de LUMAKRAS chez les enfants.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Au cours des études cliniques, aucune différence globale n'a été observée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité du produit.

### **AC-C 2 CONTRE-INDICATIONS**

LUMAKRAS est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 6, [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

Au moment de l'autorisation, aucune mise en garde ou précaution importante n'avait été établie.

## AC-C 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

La présence de la mutation *KRAS G12C* doit être confirmée au moyen d'une épreuve validée avant l'instauration du traitement par LUMAKRAS.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de LUMAKRAS est de 960 mg (8 comprimés de 120 mg ou 4 comprimés de 240 mg) par voie orale une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### Modifications posologiques

Les paliers de réduction de la dose de LUMAKRAS sont résumés dans le [Tableau 1](#), et les modifications posologiques à apporter en cas d'effets indésirables sont présentées dans le [Tableau 2](#).

En présence d'effets indésirables, une réduction posologique maximale de deux paliers peut être effectuée. Mettre fin au traitement par LUMAKRAS chez les patients qui ne tolèrent pas la dose minimale de 240 mg une fois par jour.

**Tableau 1. Paliers de réduction de la dose recommandés durant le traitement par LUMAKRAS**

Palier de réduction de la dose	Dose
Première réduction de la dose	480 mg (4 comprimés de 120 mg ou 2 comprimés de 240 mg) une fois par jour
Deuxième réduction de la dose	240 mg (2 comprimés de 120 mg ou 1 comprimé de 240 mg) une fois par jour

**Tableau 2. Modifications posologiques recommandées durant le traitement par LUMAKRAS**

Effet indésirable	Gravité <sup>a</sup>	Modification posologique
Hépatotoxicité (voir la section 7, <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> )	Hausse de grade 2 du taux d'ASAT ou d'ALAT s'accompagnant de symptômes ou Hausse de grade $\geq 3$ du taux d'ASAT ou d'ALAT	<ul style="list-style-type: none"><li>Interrompre le traitement par LUMAKRAS jusqu'au retour à des valeurs de grade <math>\leq 1</math> ou aux valeurs initiales.</li><li>Après le rétablissement, reprendre le traitement par LUMAKRAS au palier suivant de réduction de la dose.</li><li>Envisager l'instauration d'un traitement par corticostéroïdes.</li></ul>
	Taux d'ASAT ou d'ALAT $> 3 \times$ LSN et bilirubine totale $> 2 \times$ LSN	<ul style="list-style-type: none"><li>Mettre fin au traitement par LUMAKRAS de façon définitive si aucune autre cause n'est identifiée.</li><li>Si une autre cause est identifiée, reprendre le traitement par LUMAKRAS seulement après le retour aux valeurs initiales des taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine.</li></ul>

**Tableau 2. Modifications posologiques recommandées  
durant le traitement par LUMAKRAS**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Gravité<sup>a</sup></b>	<b>Modification posologique</b>
Pneumopathie interstitielle/pneumonite (voir la section 7, <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> )	Tous grades	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par LUMAKRAS si la présence d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée.</li> <li>• Mettre fin au traitement par LUMAKRAS de façon définitive si la présence d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est confirmée et qu'aucune autre cause n'est identifiée.</li> </ul>
Nausées, vomissements ou diarrhée malgré un traitement symptomatique approprié (y compris un traitement antiémétique ou antidiarrhéique)	Grade ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par LUMAKRAS jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales.</li> <li>• Après le rétablissement, reprendre le traitement par LUMAKRAS au palier suivant de réduction de la dose.</li> </ul>
Autres effets indésirables	Grade ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par LUMAKRAS jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales.</li> <li>• Après le rétablissement, reprendre le traitement par LUMAKRAS au palier suivant de réduction de la dose.</li> </ul>

ALAT : alanine aminotransférase; ASAT : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale

<sup>a</sup> Grade des événements indésirables déterminé selon les critères de terminologie communs du National Cancer Institute (CTCAE du NCI), version 5.0

### Insuffisance hépatique

Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Il existe peu de données sur l'administration quotidienne de LUMAKRAS chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). LUMAKRAS doit être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques (voir la section [10.3, Pharmacocinétique](#)).

Augmenter la fréquence des suivis visant à surveiller l'apparition d'effets toxiques liés à LUMAKRAS chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car ces derniers peuvent être exposés à un risque accru d'effets indésirables, notamment d'effets toxiques hépatiques.

### Insuffisance rénale

Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] calculé selon la méthode MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*] : ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Toutefois, comme les données concernant les patients présentant une insuffisance rénale modérée sont peu nombreuses, la prudence s'impose lors du traitement de ces patients (voir la section [10.3, Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques).

LUMAKRAS n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFGe calculé selon la méthode MDRD : < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### 4.3 Reconstitution

Sans objet

### 4.4 Administration

Prendre LUMAKRAS tous les jours à la même heure, avec ou sans nourriture. Avaler les comprimés entiers. Il ne faut pas croquer, écraser ni diviser les comprimés.

#### Administration aux patients ayant de la difficulté à avaler des aliments solides

Mettre les comprimés dans 120 mL (4 onces) d'eau non gazéifiée à la température ambiante, sans les écraser. N'utiliser aucun autre liquide. Remuer jusqu'à ce que les comprimés soient en petits morceaux (les comprimés ne se dissoudront pas complètement), et boire le tout immédiatement. Le mélange sera de couleur jaune plus ou moins foncé. Rincer le contenant avec 120 mL (4 onces) d'eau supplémentaire et boire immédiatement. Si le mélange n'est pas ingéré immédiatement, le remuer de nouveau afin de bien disperser les comprimés. Ingérer dans les 2 heures suivant la préparation.

Si l'administration du médicament doit s'effectuer à l'aide d'une sonde nasogastrique (8 Fr ou plus) ou d'une sonde de gastrostomie percutanée endoscopique (GPE; 24 Fr ou plus), suivre les directives ci-dessus pour la dispersion initiale des comprimés. Prélever le mélange au moyen d'une seringue jetable à embout cathéter et l'injecter immédiatement dans la sonde d'alimentation. Rincer le contenant avec 120 mL d'eau supplémentaire et injecter l'eau du rinçage dans la sonde d'alimentation. La suspension résultant de la dispersion des comprimés et le produit du rinçage du contenant doivent être administrés conformément aux directives du fabricant des sondes nasogastriques ou de GPE, avec les rinçages à l'eau nécessaires. Des sondes d'alimentation en silicone ou en polyuréthane peuvent être utilisées. Une fois préparé, le produit doit être conservé à température ambiante et administré dans les 2 heures.

#### Administration concomitante de LUMAKRAS et d'agents réducteurs de l'acidité gastrique

Éviter l'administration concomitante de LUMAKRAS et d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>. S'il n'est pas possible d'éviter le traitement par un agent réducteur de l'acidité gastrique, prendre LUMAKRAS 4 heures avant ou 10 heures après la prise d'un antiacide à action locale (voir les sections 9.4, [Interactions médicament-médicament](#) et 10.3, [Pharmacocinétique](#)).

### 4.5 Dose oubliée

Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis le moment où une dose de LUMAKRAS aurait dû être prise, poursuivre le traitement le jour suivant, tel qu'il a été prescrit.

Si des vomissements surviennent après la prise de LUMAKRAS, ne pas prendre une dose supplémentaire. Poursuivre le traitement le jour suivant tel qu'il a été prescrit.

## 5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant une surdose de LUMAKRAS. En cas de surdose, administrer un traitement symptomatique et mettre en œuvre les mesures de soutien nécessaires.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimé de sotorasib, 120 mg	alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc
Orale	comprimé de sotorasib, 240 mg	alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc

### Caractéristiques du produit

#### Comprimé de 120 mg

Comprimé (7 mm × 16 mm) jaune, de forme allongée, à libération immédiate, pelliculé, portant l'inscription « AMG » d'un côté et « 120 » de l'autre.

- Flacons en polyéthylène haute densité munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants en polypropylène, scellés par induction au moyen d'un opercule d'aluminium et contenant 120 comprimés pelliculés.
- Flacons en polyéthylène haute densité munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants en polypropylène, scellés par induction au moyen d'un opercule d'aluminium et contenant 240 comprimés pelliculés.
- Plaquettes alvéolées en polychlorure de vinyle (PVC) / aclar avec dos en aluminium présentées dans une boîte. Chaque plaquette alvéolée contient 8 comprimés pelliculés. Une boîte contient 30 plaquettes alvéolées, soit un total de 240 comprimés pelliculés.
- Plaquettes alvéolées en polychlorure de vinyle (PVC) / polychlorure de vinylidène (PVDC) avec dos en aluminium présentées dans une boîte. Chaque plaquette alvéolée contient 8 comprimés pelliculés. Une boîte contient 30 plaquettes alvéolées, soit un total de 240 comprimés pelliculés.

#### Comprimé de 240 mg

Comprimé (8 mm × 18 mm) jaune, de forme ovale, à libération immédiate, pelliculé, portant l'inscription « AMG » d'un côté et « 240 » de l'autre.

- Flacons en polyéthylène haute densité munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants en polypropylène, scellés par induction au moyen d'un opercule d'aluminium et contenant 120 comprimés pelliculés.
- Plaquettes alvéolées en polychlorure de vinyle (PVC) / aclar avec dos en aluminium présentées dans une boîte. Chaque plaquette alvéolée contient 8 comprimés pelliculés. Une boîte contient 15 plaquettes alvéolées, soit un total de 120 comprimés pelliculés.

**Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**Hépatotoxicité

LUMAKRAS peut causer une hépatotoxicité susceptible d'entraîner des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et une hépatite. Des événements associés à une hépatotoxicité<sup>1</sup> ont été signalés chez 19,3 % (tous grades confondus) des 748 patients atteints de tous types de tumeurs qui ont reçu LUMAKRAS à la dose de 960 mg une fois par jour, y compris des événements de grade  $\geq 3$  chez 10,2 % des patients. Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et d'hépatite ont été signalés chez 2,1 % des patients. Des événements associés à une hépatotoxicité ont été signalés chez 21,1 % (tous grades confondus) des 554 patients atteints de CPNPC qui ont reçu LUMAKRAS à la dose de 960 mg une fois par jour, y compris des événements de grade  $\geq 3$  chez 12,6 % des patients. Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et d'hépatite ont été signalés chez 2,7 % des patients.

Des cas graves de hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) peuvent survenir (voir la section 8.1, [Aperçu des effets indésirables](#)). Au total, 16,2 % des patients qui ont reçu LUMAKRAS ont présenté une hausse du taux d'ASAT/ALAT; 7,6 % ont présenté une hausse de grade  $\geq 3$ . La hausse du taux d'ASAT/ALAT a entraîné l'interruption du traitement ou la réduction de la dose chez 7,9 % des patients. Le traitement par LUMAKRAS a été abandonné en raison d'une hausse du taux d'ASAT/ALAT chez 2,1 % des patients. La médiane du temps écoulé avant la première hausse du taux d'ASAT/ALAT était de 6,3 semaines (min.-max. : 0,4-103,1 semaines). Le traitement par LUMAKRAS a également été associé à des hausses transitoires du taux de phosphatase alcaline et de la bilirubine totale au cours des essais cliniques portant sur la dose de 960 mg utilisée en monothérapie.

Une immunothérapie récente est un facteur prédictif d'hépatotoxicité lors du traitement par LUMAKRAS. Les troubles hépatiques ont été plus fréquents chez les patients qui avaient reçu une immunothérapie au cours des 3 mois précédant le début du traitement par LUMAKRAS (38 %) que chez ceux ayant entrepris le traitement par le sotorasib plus de 3 mois après avoir terminé une immunothérapie (17 %) ou n'ayant jamais reçu d'immunothérapie (22,6 %). Quel que soit le temps écoulé à la suite d'une immunothérapie, les résultats élevés se sont atténués ou se sont corrigés après l'interruption du traitement par LUMAKRAS et l'administration d'une corticothérapie.

Les cas de hausse des taux d'enzymes hépatiques peuvent être asymptomatiques. Procéder à des épreuves de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine totale) avant le début du traitement par LUMAKRAS, toutes les 3 semaines au cours des 3 premiers mois du traitement, puis 1 fois par mois ou à la fréquence indiquée selon le tableau clinique, et plus souvent chez les patients présentant des hausses des taux de transaminases ou de bilirubine. Envisager d'administrer une corticothérapie et interrompre le traitement par LUMAKRAS ou y mettre fin de façon définitive, selon la gravité de l'effet indésirable (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).

---

<sup>1</sup> Le terme « hépatotoxicité » comprend les termes privilégiés suivants : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse de la bilirubinémie, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, hépatotoxicité, hausse des résultats aux épreuves de la fonction hépatique, hausse des taux de transaminases, taux anormaux de transaminases, hypertransaminasémie et hyperbilirubinémie.

## Appareil respiratoire

### Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Des cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite graves ou susceptibles de mettre la vie en danger peuvent survenir chez les patients traités par LUMAKRAS qui ont été exposés auparavant à une immunothérapie ou à une radiothérapie. Une immunothérapie récente ( $\leq 3$  mois) avant le début du traitement par LUMAKRAS peut être considérée comme un facteur de risque de pneumopathie interstitielle/pneumonite. Des cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite sont survenus chez 1,9 % des 748 patients atteints de tous types de tumeurs qui ont reçu LUMAKRAS à la dose de 960 mg une fois par jour (voir la section 8.1, [Aperçu des effets indésirables](#)); 0,9 % des patients ont présenté une atteinte de grade  $\geq 3$ , 0,8 %, une atteinte grave, et 1 cas s'est avéré mortel. Le traitement par LUMAKRAS a été abandonné en raison d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite chez 1,1 % des patients. La pneumopathie interstitielle/pneumonite a entraîné l'interruption du traitement ou la réduction de la dose chez 0,5 % des patients. La médiane du temps écoulé avant la survenue d'un premier épisode de pneumopathie interstitielle/pneumonite était de 12,4 semaines (min.-max. : 2,1-100,6 semaines).

Surveiller l'état des patients afin de déceler l'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires évoquant une pneumopathie interstitielle/pneumonite (p. ex., dyspnée, toux et fièvre). Interrompre immédiatement le traitement par LUMAKRAS si la présence d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée et mettre fin au traitement par LUMAKRAS de façon définitive si aucune autre cause possible de pneumopathie interstitielle/pneumonite n'est établie (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir la section 7.1, [Population particulières](#), 7.1.1, [Femmes enceintes](#).

### • Fertilité

Aucune étude clinique n'a été menée afin d'évaluer l'effet de LUMAKRAS sur la fertilité (voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Altération de la fertilité).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'utilisation de LUMAKRAS chez la femme enceinte.

Au cours des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, le sotorasib administré par voie orale n'a pas eu d'incidence sur la survie des embryons jusqu'à une exposition correspondant à 4 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique de 960 mg. De légères diminutions du poids des fœtus et du nombre de métacarpiens ossifiés ont toutefois été observées chez les fœtus à une exposition correspondant environ à 2,3 fois l'exposition chez l'humain d'après l'ASC à la dose clinique de 960 mg, laquelle était associée à des effets toxiques chez les mères (voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Il faut informer les patientes des risques potentiels pour le fœtus en cas d'utilisation de LUMAKRAS pendant la grossesse ou de conception d'un enfant pendant le traitement par LUMAKRAS.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude clinique n'a été menée afin d'évaluer la présence de LUMAKRAS ou de ses métabolites dans le lait maternel chez l'humain, ni ses effets sur l'enfant allaité ou la production de lait. En raison de la possibilité que LUMAKRAS entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par LUMAKRAS et pendant la semaine qui suit la prise de la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de LUMAKRAS chez l'enfant n'ont pas été établies. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a par conséquent autorisé aucune indication concernant l'utilisation de LUMAKRAS chez les enfants.

### 7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 748 patients atteints de tous types de tumeurs qui ont reçu la dose recommandée de LUMAKRAS, soit 960 mg une fois par jour, 47,9 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 11,5 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Au cours des études cliniques, aucune différence globale n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité du produit. Aucune modification de la dose n'est requise chez les patients âgés.

## AC-C 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données présentées dans la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) rendent compte de l'innocuité de LUMAKRAS administré à la dose de 960 mg par voie orale une fois par jour chez 748 patients atteints de tous types de tumeurs dans différentes études cliniques. Parmi ces patients, 38,5 % ont été exposés au traitement pendant au moins 6 mois, et 20,3 % y ont été exposés pendant plus de 1 an. La durée médiane de l'exposition à LUMAKRAS a été de 4,2 mois (min.-max. : 0-47 mois). Selon les données groupées sur l'innocuité, les effets indésirables les plus courants (fréquence  $\geq$  15 %) ont été les suivants : diarrhée (36,6 %), douleur musculosquelettique (29,7 %), nausées (25,3 %), fatigue (23,5 %), hépatotoxicité (19,3 %), douleur abdominale (18,3 %), toux (16,6 %), vomissements (16,2 %), dyspnée (15,8 %), arthralgie (15,6 %) et diminution de l'appétit (15,5 %).

#### Cancer du poumon non à petites cellules

Les données présentées ci-après rendent compte de l'innocuité de LUMAKRAS chez 554 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique présentant la mutation *KRAS G12C* qui ont reçu la dose de 960 mg par voie orale une fois par jour en monothérapie. Ces données excluent tout événement désigné par un terme privilégié associé à une progression de la maladie. La durée médiane de l'exposition à LUMAKRAS a été de 4,8 mois (min.-max. : 0-47 mois); 43,5 % des sujets y ont été exposés pendant au moins 6 mois, et 24,4 % y ont été exposés pendant au moins 1 an. L'âge médian des patients était de 65 ans (min.-max. : 32-88 ans); 47 % des sujets étaient de sexe féminin; l'indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) était de 1 chez 64 % des sujets; 80 % des sujets étaient des personnes blanches, 16 % étaient d'origine asiatique, et 2 % étaient des personnes noires.

Des événements indésirables graves sont survenus chez 49,5 % des patients atteints d'un CPNPC traités par LUMAKRAS. Les effets indésirables graves qui sont survenus chez  $\geq$  2 % des patients étaient les suivants : pneumonie (5,1 %), hépatotoxicité (4,7 %) douleur musculosquelettique (3,6 %), dyspnée (2,5 %) et diarrhée (2 %).

Des événements indésirables mortels, à l'exclusion de la progression de la maladie, sont survenus chez 7,6 % de la population. Les effets indésirables mortels étaient notamment les suivants : pneumonie (0,9 %), dyspnée (0,7 %) et pneumopathie interstitielle (0,2 %).

L'arrêt définitif du traitement par LUMAKRAS en raison d'un effet indésirable s'est produit chez 12,1 % des patients. Le principal effet indésirable ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par LUMAKRAS était l'hépatotoxicité (4,7 %).

La réduction de la dose de LUMAKRAS ou l'interruption du traitement en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 46,0 % des patients atteints d'un CPNPC traités par la dose de 960 mg une fois par jour. Les effets indésirables ayant nécessité l'interruption du traitement ou la réduction de la dose chez  $\geq 2$  % des sujets ont été la diarrhée (13,9 %), l'hépatotoxicité (12,1 %), les nausées (4,0 %), la hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline (2,5 %), la fatigue (2,2 %) et la douleur musculosquelettique (2,0 %).

Selon les données groupées sur l'innocuité, les effets indésirables les plus courants ( $\geq 20$  % des patients) ont été la diarrhée, la douleur musculosquelettique, la fatigue, les nausées et l'hépatotoxicité. Les cas d'hépatotoxicité et de pneumonite ont été plus fréquents chez les patients qui avaient reçu une immunothérapie au cours des 3 mois ayant précédé le début du traitement par LUMAKRAS.

Les effets indésirables courants ( $\geq 10$  %) observés chez les patients ayant reçu LUMAKRAS en monothérapie à la dose quotidienne de 960 mg dans l'ensemble des essais cliniques sont résumés dans le [Tableau 4](#). Les effets indésirables du médicament présentés dans le [Tableau 4](#) sont classés par appareil, système ou organe, selon la classification MedDRA, puis par terme privilégié MedDRA. Sous chaque classe d'appareil, système ou organe, les termes privilégiés sont classés en ordre de fréquence décroissante.

**Tableau 4. Effets indésirables survenus chez  $\geq 10$  % (tous grades confondus) ou  $\geq 2$  % (grade  $\geq 3$ ) des patients atteints de CPNPC traités par LUMAKRAS en monothérapie à la dose de 960 mg 1 fois par jour dans l'ensemble des essais cliniques (à l'exclusion des événements désignés par les termes privilégiés associés à une progression de la maladie)**

Effet indésirable	Tous grades confondus (N = 554) (%)	Grade $\geq 3$ (N = 554) (%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Anémie	15,5	3,4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	41,0	8,7
Nausées	26,4	2,2
Douleur abdominale <sup>a</sup>	16,1	2,5
Vomissements	15,2	1,4
Constipation	15,0	0,7
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue <sup>b</sup>	25,8	3,8
Œdème <sup>c</sup>	10,8	0,4

Effet indésirable	Tous grades confondus (N = 554) (%)	Grade ≥ 3 (N = 554) (%)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hépatotoxicité <sup>d</sup>	21,1	12,6
<b>Infections</b>		
Pneumonie <sup>e</sup>	8,8	5,2
<b>Examens</b>		
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	10,3	3,1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	18,1	1,4
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>		
Douleur musculosquelettique <sup>f</sup>	31,8	6,1
Arthralgie	18,1	2,0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	10,6	0,2
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée <sup>g</sup>	19,3	5,1
Toux <sup>h</sup>	19,1	0,9
Embolie pulmonaire	3,2	2,7

\* Grade déterminé selon les critères CTCAE du NCI, version 5.0

<sup>a</sup> Le terme « douleur abdominale » comprend douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.

<sup>b</sup> Le terme « fatigue » comprend fatigue et asthénie.

<sup>c</sup> Le terme « œdème » comprend œdème périphérique, œdème, œdème généralisé et œdème localisé.

<sup>d</sup> Le terme « hépatotoxicité » comprend hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse de la bilirubinémie, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, hépatotoxicité, hausse des résultats aux épreuves de la fonction hépatique, hausse des taux de transaminases, taux anormaux de transaminases, hypertransaminasémie et hyperbilirubinémie.

<sup>e</sup> Le terme « pneumonie » comprend pneumonie, pneumonie bactérienne, pneumonie grippale, pneumonie à staphylocoque et pneumonie par aspiration.

<sup>f</sup> Le terme « douleur musculosquelettique » comprend dorsalgie, douleur osseuse, douleur thoracique musculosquelettique, gêne musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, douleur thoracique non cardiaque, douleur aux extrémités, raideur musculosquelettique et douleur rachidienne.

<sup>g</sup> Le terme « dyspnée » comprend dyspnée et dyspnée d'effort.

<sup>h</sup> Le terme « toux » comprend toux, toux grasse et syndrome de toux des voies respiratoires supérieures.

Les résultats de laboratoire anormaux les plus courants (≥ 35 %) ont été les suivants : baisse du nombre de lymphocytes, baisse du taux d'hémoglobine, hausse du taux d'ASAT, baisse du taux de calcium, hausse du taux d'ALAT, hausse du taux de phosphatase alcaline et hausse du taux de cholestérol total. La baisse du nombre de lymphocytes (16,2 %), la hausse du taux d'ALAT (12,1 %) et la hausse du taux d'ASAT (9,2 %) ont été les résultats de laboratoire anormaux de grade ≥ 3 les plus fréquents.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### Étude CodeBreak 100, phase I et phase II, partie A (dose quotidienne de 960 mg)

L'innocuité de LUMAKRAS a été évaluée dans le cadre de l'étude CodeBreak 100 (phase I/II, partie A), auprès de 214 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique présentant la mutation *KRAS G12C*, qui ont reçu la dose de 960 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Avant leur admission à l'étude, 82 % des patients avaient reçu au moins 1 traitement à action générale antérieur pour le CPNPC métastatique; 69 % des patients avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un traitement anti-PD-1/PD-L1. La durée médiane de l'exposition à LUMAKRAS a été de 5,6 mois (min.-max : 0,2-43,2 mois); 49 % des sujets y ont été exposés pendant au moins 6 mois, et 28,0 % y ont été exposés pendant au moins 12 mois.

Le profil d'innocuité de LUMAKRAS observé dans le cadre de l'étude CodeBreak 100 concordait généralement avec le profil d'innocuité établi d'après les données groupées sur l'innocuité.

Les effets indésirables signalés au cours de l'étude CodeBreak 100 (phase II, partie A) sont présentés ci-après.

**Tableau 5. Effets indésirables survenus chez  $\geq 10$  % (tous grades confondus) ou  $\geq 2$  % (grade 3 ou 4) des patients atteints de CPNPC traités par LUMAKRAS dans le cadre de l'étude CodeBreak 100, à l'exclusion des termes associés à une progression de la maladie**

	LUMAKRAS N = 214	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	46	5,6
Nausées	30	0,9
Vomissements	19	1,4
Constipation	20	0,5
Douleur abdominale <sup>a</sup>	18	1,4
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hépatotoxicité <sup>b</sup>	24	11,2

**Tableau 5. Effets indésirables survenus chez  $\geq 10$  % (tous grades confondus) ou  $\geq 2$  % (grade 3 ou 4) des patients atteints de CPNPC traités par LUMAKRAS dans le cadre de l'étude CodeBreak 100, à l'exclusion des termes associés à une progression de la maladie**

	LUMAKRAS N = 214	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Troubles respiratoires</b>		
Toux <sup>c</sup>	28	1,9
Dyspnée <sup>d</sup>	22	4,2
Embolie pulmonaire	3	2,8
<b>Troubles musculosquelettiques</b>		
Douleur musculosquelettique <sup>e</sup>	39	8,9
Arthralgie	24	2,8
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue <sup>f</sup>	31	3,3
Œdème <sup>g</sup>	16	0,5
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	15	0,9
<b>Infections</b>		
Pneumonie <sup>h</sup>	16	8,9
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée <sup>i</sup>	15	0

<sup>a</sup> Le terme « douleur abdominale » comprend douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse.

<sup>b</sup> Le terme « hépatotoxicité » comprend hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse de la bilirubinémie, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, taux anormaux de transaminases, hausse des taux de transaminases et hypertransaminasémie.

<sup>c</sup> Le terme « toux » comprend toux, toux grasse et toux des voies respiratoires supérieures.

<sup>d</sup> Le terme « dyspnée » comprend dyspnée et dyspnée d'effort.

<sup>e</sup> Le terme « douleur musculosquelettique » comprend dorsalgie, douleur osseuse, douleur thoracique musculosquelettique, cervicalgie, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur osseuse, raideur musculosquelettique, douleur rachidienne, douleur thoracique non cardiaque et douleur aux extrémités.

<sup>f</sup> Le terme « fatigue » comprend fatigue et asthénie.

<sup>g</sup> Le terme « œdème » comprend œdème périphérique, œdème, œdème généralisé et œdème localisé.

<sup>h</sup> Le terme « pneumonie » comprend pneumonie, pneumonie bactérienne, pneumonie grippale, pneumonie à staphylocoque et pneumonie par aspiration.

<sup>i</sup> Le terme « éruption cutanée » comprend dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse et éruption pustuleuse.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 56,1 % des patients traités par LUMAKRAS, et comprenaient la pneumonie (9,3 %), la douleur musculosquelettique (5,1 %), l'hépatotoxicité

(3,3 %) et la dyspnée (3,3 %). Des événements mortels, à l'exclusion des termes privilégiés associés à une progression de la maladie, sont survenus chez 8,4 % des patients traités par LUMAKRAS, soit des cas d'insuffisance respiratoire (2,3 %), d'arrêt cardiaque (0,9 %) et de pneumonie (0,9 %). L'arrêt définitif du traitement par LUMAKRAS en raison d'un effet indésirable s'est produit chez 10,3 % des patients. L'effet indésirable ayant entraîné le plus souvent l'arrêt du traitement était l'hépatotoxicité (4,2 %), qui se manifestait par une hausse des taux d'ASAT et d'ALAT.

L'interruption du traitement ou la réduction de la dose de LUMAKRAS en raison d'un effet indésirable s'est produit chez 38,3 % des patients. Les effets indésirables ayant le plus souvent nécessité une modification du traitement étaient la hausse des taux d'enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT) et la diarrhée.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20$  %) au cours de l'étude CodeBreak 100 (phase I/IIA) ont été la diarrhée, la douleur musculosquelettique, la fatigue, les nausées, la toux, l'arthralgie, l'hépatotoxicité et la dyspnée. Les résultats de laboratoire anormaux les plus courants ( $\geq 35$  %) ont été les suivants : baisse du nombre de lymphocytes, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du taux de calcium, hausse du taux d'ALAT, hausse du taux d'ASAT et hausse du taux de phosphatase alcaline.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Aucune étude n'a été menée chez les enfants.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Troubles respiratoires : pneumonite (2,3 %)

#### 8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

Aucune étude n'a été menée chez les enfants.

### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

**Tableau 6. Résultats de laboratoire anormaux ( $\geq 20$  %) ayant connu une détérioration par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints d'un CPNPC présentant la mutation *KRAS G12C* qui ont reçu LUMAKRAS en monothérapie à la dose de 960 mg au cours des essais cliniques**

Résultats de laboratoire anormaux	LUMAKRAS à 960 mg N = 554	
	Tous grades confondus (%)	Grade $\geq 3$ (%)
<b>Chimie du sang</b>		
Baisse du taux de calcium	41,6	0,9
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	39,2	9,2
Hausse du taux de phosphatase alcaline	38,9	4,2
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	38,7	12,1

**Tableau 6. Résultats de laboratoire anormaux ( $\geq 20\%$ ) ayant connu une détérioration par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints d'un CPNPC présentant la mutation *KRAS G12C* qui ont reçu LUMAKRAS en monothérapie à la dose de 960 mg au cours des essais cliniques**

Résultats de laboratoire anormaux	LUMAKRAS à 960 mg N = 554	
	Tous grades confondus (%)	Grade $\geq 3$ (%)
Hausse du taux de cholestérol total	36,0	0,6
Hausse de la protéinurie	32,0	2,8
Baisse du taux de sodium	31,4	2,4
Baisse du taux d'albumine	28,4	2,0
Hausse des taux de triglycérides	27,1	1,0
Hausse du taux de créatinine	25,0	0,9
Hausse du taux de potassium	21,0	1,5
Hausse du temps de céphaline activée	20,6	2,0
<b>Hématologie</b>		
Baisse du nombre de lymphocytes	49,8	16,2
Baisse du taux d'hémoglobine	42,1	3,3

Grade déterminé selon les critères CTCAE, version 5.0

## Conclusions après la mise sur le marché

Au moment de l'autorisation, aucune conclusion ne s'était dégagée après la mise sur le marché du médicament.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

Au moment de l'autorisation, aucune interaction médicamenteuse grave n'avait été établie.

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses ont été observées lors de l'administration concomitante de sotorasib et d'un agent réducteur de l'acidité gastrique, d'un inducteur puissant de la CYP3A4, d'un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), de substrats de la CYP3A4 ou de substrats de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) (voir la section 10.3, [Pharmacocinétique](#)). Les résultats et les effets associés à ces interactions sont décrits plus en détail dans le [Tableau 7](#).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Au moment de l'autorisation, les interactions médicament-comportement n'avaient pas été établies.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont mentionnés sur la base d'études de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses, ou encore des interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (agents faisant l'objet de contre-indications).

**Tableau 7. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet des agents réducteurs de l'acidité gastrique sur LUMAKRAS	EC	L'administration concomitante de LUMAKRAS et d'un IPP (oméprazole) ou d'un antagoniste des récepteurs H <sub>2</sub> (famotidine) a entraîné une ↓ des concentrations de sotorasib.	L'administration concomitante d'un IPP, d'un antagoniste des récepteurs H <sub>2</sub> et de LUMAKRAS est à éviter, car elle peut entraîner une diminution de l'efficacité du sotorasib. S'il n'est pas possible d'éviter le traitement par un agent réducteur de l'acidité gastrique, prendre LUMAKRAS 4 heures avant ou 10 heures après la prise d'un antiacide à action locale (voir la section 10.3, <a href="#">Pharmacocinétique</a> ).
Effet des inducteurs puissants de la CYP3A4 sur LUMAKRAS	EC	L'administration concomitante de LUMAKRAS et d'un inducteur puissant de la CYP3A4 (rifampicine) a entraîné une ↓ des concentrations de sotorasib.	L'administration concomitante d'inducteurs puissants de la CYP3A4 et de LUMAKRAS est à éviter, car elle peut entraîner une diminution de l'efficacité du sotorasib (voir la section 10.3, <a href="#">Pharmacocinétique</a> ).
Effet de LUMAKRAS sur les substrats de la CYP3A4	EC	LUMAKRAS est un inducteur modéré de la CYP3A4. LUMAKRAS entraîne une ↓ des concentrations des substrats de la CYP3A4.	L'administration concomitante de LUMAKRAS et de substrats sensibles de la CYP3A4 est à éviter lorsque la modification de la concentration minimale du substrat risque d'entraîner l'échec du traitement par ce dernier. S'il est impossible de l'éviter, il faut augmenter la posologie du substrat de la CYP3A4, conformément à la monographie approuvée de ce produit.

**Tableau 7. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet de LUMAKRAS sur les substrats de la glycoprotéine P (P-gp)	EC	L'administration concomitante de LUMAKRAS et d'un substrat de la P-gp (digoxine) a entraîné une ↑ des concentrations de digoxine.	L'administration concomitante de LUMAKRAS et de substrats de la P-gp est à éviter lorsque la modification de la concentration minimale de ces derniers risque d'entraîner une augmentation des effets indésirables. S'il est impossible de l'éviter, il faut réduire la posologie du substrat de la P-gp, conformément à la monographie approuvée de ce produit (voir la section 10.3, <a href="#">Pharmacocinétique</a> ).
Effet de LUMAKRAS sur les substrats de la BCRP	EC	L'administration concomitante de LUMAKRAS et d'un substrat de la BCRP a entraîné une ↑ des concentrations plasmatiques du substrat de la BCRP, ce qui pourrait entraîner une ↑ des effets de tels substrats (voir la section 10.3, <a href="#">Pharmacocinétique</a> ).	LUMAKRAS est un faible inhibiteur de la BCRP. En cas d'administration concomitante de LUMAKRAS et d'un substrat de la BCRP, surveiller l'apparition d'effets indésirables liés au substrat de la BCRP et réduire la dose de ce substrat conformément à la monographie de ce produit.

EC = essai clinique; IPP = inhibiteur de la pompe à protons

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Pour plus d'information, voir la section 10.3, [Pharmacocinétique](#), Absorption, *Effet des aliments*.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Au moment de l'autorisation, aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'avait été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Au moment de l'autorisation, aucune interaction avec des tests de laboratoire n'avait été établie.

## AC-C 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le sotorasib est un inhibiteur puissant et hautement sélectif, administré par voie orale, de KRAS<sup>G12C</sup>, une forme oncogène mutée de la protéine KRAS, une GTPase RAS exprimée exclusivement dans les tumeurs. Le sotorasib se lie de manière covalente et irréversible à la cystéine unique de la protéine KRAS<sup>G12C</sup> afin de verrouiller la protéine dans un état inactif qui prévient la signalisation en aval sans nuire au fonctionnement de la protéine KRAS de type sauvage. Le sotorasib a eu pour effet d'interrompre la signalisation par KRAS, d'inhiber la

croissance cellulaire et de favoriser l'apoptose, et a été associé à des réponses inflammatoires antitumorales ainsi qu'à une réaction immunitaire se limitant aux modèles tumoraux comportant la mutation *KRAS p.G12C*. Le sotorasib a exercé une inhibition ciblée de *KRAS*<sup>G12C</sup> *in vitro* et *in vivo* et une activité détectable minime à tout autre égard. Chez les souris porteuses de xénogreffes de cellules tumorales humaines ou murines, le traitement par le sotorasib a entraîné la régression des tumeurs aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

## 10.2 Pharmacodynamie

### Électrophysiologie cardiaque

L'effet du sotorasib sur l'intervalle QT a été évalué auprès de 156 patients ayant reçu LUMAKRAS à la dose de 960 mg une fois par jour dans le cadre d'études cliniques. LUMAKRAS n'a pas entraîné un allongement important sur le plan clinique de l'intervalle QT.

## 10.3 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques du sotorasib ont été évaluées chez des patients atteints de tumeurs solides présentant la mutation *KRAS G12C*, y compris des patients atteints de CPNPC, ainsi que chez des sujets en bonne santé. Le sotorasib avait une pharmacocinétique non linéaire en fonction du temps à des doses variant de 180 mg à 960 mg une fois par jour, donnant lieu à une exposition générale semblable ( $ASC_{0-24h}$  et  $C_{max}$ ) aux différentes doses à l'état d'équilibre, probablement en raison d'une faible solubilité. L'exposition générale au sotorasib ( $ASC_{0-24h}$  et  $C_{max}$ ) était comparable, que les comprimés pelliculés soient administrés intacts ou en dispersion dans de l'eau, à jeun. L'état d'équilibre des concentrations de sotorasib était atteint en 22 jours. Aucune accumulation n'a été observée lors de l'administration de doses multiples. Les paramètres pharmacocinétiques du sotorasib chez les sujets atteints de CPNPC sont présentés dans le [Tableau 8](#).

**Tableau 8. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de LUMAKRAS chez les patients atteints de CPNPC**

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{inf}$ (h•ng/mL)	$ASC_{0-24h}$ (h•ng/mL)	Cl/F (L/h)	Vd (L)	RA
<b>960 mg 1 fois par jour, N = 25 Jour 1</b>	5870 (8320, 59 %)	1,0 (0,23-6,3)	5,56 (1,69) <sup>a</sup>	75 500 (86 700, 51 %) <sup>a</sup>	73 000 (81 500, 44 %) <sup>d</sup>	12,7 (15,2, 75 %) <sup>a</sup>	98,2 (112, 61 %) <sup>a</sup>	NC
<b>960 mg 1 fois par jour, N = 21 Jour 8</b>	4970 (7180, 55 %)	1,0 (0,25 – 10)	5,19 (1,99) <sup>b</sup>	NC	36 600 (43 900, 58 %) <sup>c</sup>	26,2 (32,5, 76 %) <sup>c</sup>	211 (367, 135 %) <sup>c</sup>	0,56 (0,65, 59 %)

RA : rapport d'accumulation;  $C_{max}$  : concentration maximale du médicament observée;  $T_{max}$  : temps nécessaire à l'atteinte de la  $C_{max}$ ;  $t_{1/2}$  : demi-vie d'élimination terminale;  $ASC_{inf}$  : aire sous la courbe concentration-temps de 0 à l'infini;  $ASC_{0-24h}$  : aire sous la courbe concentration-temps de 0 à 24 heures après l'administration de la dose; Cl/F : clairance apparente du médicament au cours de la phase terminale; Vd : volume de distribution observé au cours de la phase terminale; NC : non calculé  
Les données présentées sont les moyennes géométriques (moyenne, coefficient de variation en pourcentage [CV%]) pour tous les paramètres pharmacocinétiques, sauf dans le cas du  $t_{max}$  et de la  $t_{1/2}$ , pour lesquels les données présentées sont respectivement la médiane (min.-max.) et la moyenne (écart-type).

Les valeurs ont été arrondies à 3 chiffres significatifs, sauf en ce qui concerne le  $t_{max}$  et le CV%, pour lesquels les valeurs ont été respectivement arrondies à 2 chiffres significatifs et au nombre entier le plus proche. Les paramètres pharmacocinétiques observés au jour 8 ont été utilisés afin d'effectuer une estimation des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre.

<sup>a</sup> N = 15, <sup>b</sup> N = 16, <sup>c</sup> N = 18, <sup>d</sup> N = 19

Les caractéristiques pharmacocinétiques du sotorasib ont été évaluées auprès de patients atteints de tumeurs solides présentant la mutation *KRAS G12C*, y compris des patients atteints de CPNPC, ainsi qu'auprès de sujets en bonne santé.

### **Absorption**

Après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples par voie orale, la concentration maximale du sotorasib est atteinte après une durée médiane de 1 heure.

Étude de comparaison de doses : Lors d'une sous-étude visant à comparer différentes doses de sotorasib, au cours de laquelle les patients ont reçu la dose de 240 mg ou la dose de 960 mg 1 fois par jour, les moyennes géométriques pour ce qui est de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-24}$  après l'administration de 8 doses quotidiennes étaient, dans les deux cas, 22 % moins élevées à la dose de 240 mg qu'à la dose de 960 mg.

### *Effet des aliments*

L'administration d'une dose unique de 360 mg (3 × 120 mg) de sotorasib à des sujets en bonne santé avec un repas à haute teneur en matières grasses et en calories n'avait aucun effet sur la  $C_{max}$ , mais entraînait une augmentation de 38 % de l'ASC et faisait passer le  $T_{max}$  de 0,5 à 1,75 heure comparativement à l'administration du médicament chez un patient à jeun.

### **Distribution**

Le volume de distribution moyen du sotorasib à l'état d'équilibre était de 211 L. *In vitro*, le taux de liaison du sotorasib aux protéines plasmatiques est de 89 %.

### **Métabolisme**

Les principales biotransformations du sotorasib sont des réactions de conjugaison non enzymatique avec le glutathion et des réactions d'oxydation par les isoenzymes CYP3A.

### **Élimination**

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne ( $\pm$  ÉT) est de 5 (2) heures. La clairance moyenne du médicament administré par voie orale (CV%) (Cl/F) était de 12,7 L/h (75 %) après l'administration d'une dose unique de 960 mg et augmentait à 26,2 L/h (76 %) au 8<sup>e</sup> jour, après l'administration de doses multiples.

### **Excrétion**

Après l'administration d'une dose unique de sotorasib radiomarqué, environ 74 % de la dose a été récupérée dans les selles (53 % sous forme inchangée), et 6 % a été récupérée dans l'urine (1 % sous forme inchangée).

### **Populations particulières et états pathologiques**

En ce qui concerne la pharmacocinétique du sotorasib, aucune différence d'importance clinique n'a été observée en fonction de l'âge (de 31 à 86 ans), du sexe, de l'origine ethnique (personnes blanches, 75 %; personnes d'origine asiatique, 13 %; personnes noires, 8 %), du poids corporel, du nombre de traitements reçus précédemment, de l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1), ou encore de la présence d'une insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] calculé selon la méthode MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*] :  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

D'après les données peu nombreuses issues d'une analyse pharmacocinétique de population ( $n = 37$  sujets parmi un groupe de 500, soit 7,4 % de l'ensemble de données complet), aucune différence d'importance clinique n'a été observée en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques du sotorasib chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (TGFe calculé selon la méthode MDRD : 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

L'effet d'une insuffisance rénale grave sur la pharmacocinétique du sotorasib n'a pas été évalué.

### Insuffisance hépatique

Selon une analyse pharmacocinétique de population, la présence d'une insuffisance hépatique légère (taux d'ASAT ou d'ALAT  $< 2,5 \times$  LSN ou bilirubine totale  $< 1,5 \times$  LSN) n'a pas eu d'effets notables sur la pharmacocinétique du sotorasib.

Au cours d'une étude clinique à visée spécifique, l'ASC<sub>inf</sub> du sotorasib total a diminué de 25,4 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), et a augmenté de 3,6 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), comparativement à des sujets présentant une fonction hépatique normale, après l'administration d'une seule dose de 960 mg. L'ASC<sub>inf</sub> du sotorasib libre a augmenté par un facteur de 1,8 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et par un facteur de 6,3 chez les sujets présentant une insuffisance hépatique grave.

## Études sur les interactions médicamenteuses

### **Études cliniques**

#### **Effet d'autres médicaments sur le sotorasib**

##### Agents réducteurs de l'acidité gastrique

L'administration concomitante de doses répétées d'oméprazole (IPP) et d'une dose unique de 960 mg de LUMAKRAS a entraîné une diminution de 65 % de la C<sub>max</sub> et une diminution de 57 % de l'ASC du sotorasib après la prise d'un repas, et a entraîné une diminution de 57 % de la C<sub>max</sub> et une diminution de 42 % de l'ASC du sotorasib chez des sujets à jeun.

L'administration d'une dose unique de famotidine (un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>) 10 heures avant et 2 heures après l'administration d'une dose unique de 960 mg de LUMAKRAS a entraîné une diminution de 35 % de la C<sub>max</sub> et une diminution de 38 % de l'ASC du sotorasib (voir la section 9.4, [Interactions médicament-médicament](#)).

##### Inducteurs puissants de la CYP3A4

L'administration concomitante de LUMAKRAS et de doses répétées de rifampicine (un inducteur puissant de la CYP3A4) a entraîné une diminution de 35 % de la C<sub>max</sub> et une diminution de 51 % de l'ASC du sotorasib (voir la section 9.4, [Interactions médicament-médicament](#)).

##### Autres médicaments

L'administration de LUMAKRAS en association avec l'itraconazole (un inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp), avec une dose unique de rifampicine (un inhibiteur de l'OATP1B1/1B3) ou avec la metformine (un substrat de MATE1/MATE2-K) n'a entraîné aucun effet d'importance clinique sur l'exposition au sotorasib.

## **Effet du sotorasib sur d'autres médicaments**

### Substrats de la CYP3A

Le sotorasib est un inducteur de la CYP3A4. L'administration concomitante de LUMAKRAS et de midazolam (un substrat sensible de la CYP3A) a entraîné une diminution de 48 % de la  $C_{\max}$  et une diminution de 53 % de l'ASC du midazolam (voir la section 9.4, [Interactions médicament-médicament](#)).

### Substrats de la P-gp

Le sotorasib est un inhibiteur de la P-gp. L'administration de LUMAKRAS en association avec de la digoxine (un substrat de la P-gp) a entraîné une augmentation de 91 % de la  $C_{\max}$  et une augmentation de 21 % de l'ASC de la digoxine.

### Substrats de MATE1/MATE2-K

L'administration de LUMAKRAS en association avec de la metformine (un substrat de MATE1/MATE-2K) n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'exposition à cette dernière.

### Substrats de la BCRP

Le sotorasib est un inhibiteur de la BCRP. L'administration concomitante de LUMAKRAS et de rosuvastatine (un substrat de la BCRP) a entraîné une augmentation de 70 % de la  $C_{\max}$  et de 34 % de l'ASC (voir la section 9.4, [Interactions médicament-médicament](#)).

## **Études in vitro**

### Cytochromes P450

Le sotorasib peut avoir un effet inducteur sur les enzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2B6. Les données d'épreuves *in vitro* indiquent que le sotorasib n'entraîne aucun effet inhibiteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

### Systèmes de transport

Les données d'épreuves *in vitro* indiquent que le sotorasib est un substrat de la P-gp.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

Aucune condition d'entreposage particulière n'est requise pour ce produit.

Conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Jeter tout médicament non utilisé et tout déchet conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

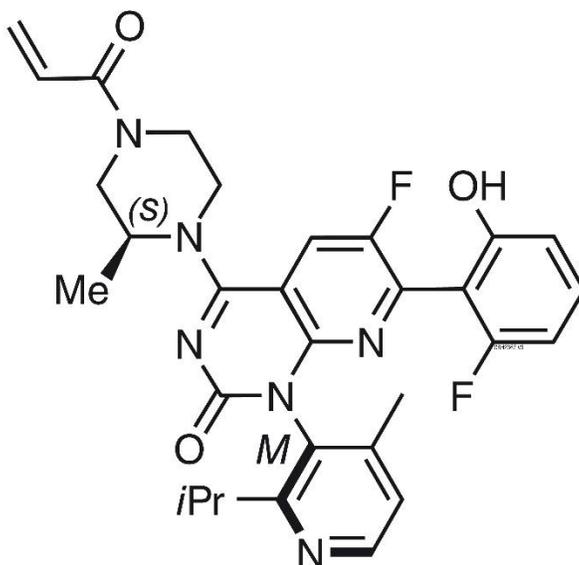
#### Substance pharmaceutique

Nom propre/commun : sotorasib

Nom chimique : 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-(1M)-1-[4-méthyl-2-(propan-2yl)pyridine 3-yl]-4-[(2S)-2-méthyl-4-(prop-2-énoyl)pipérazin-1-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$  560,6 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre dont la couleur varie du blanc au blanc cassé, au jaune ou au brun pâle, dont le pKa se situe entre 8,06 et 4,56 (analyse électrophorétique) et le pH, à 5,6 à une concentration de 0,06 mg/mL (eau déminéralisée). Légèrement hygroscopique, son poids augmente de moins de 0,3 % à une humidité relative de 0 % à 90 %. À un pH de 7,4, le coefficient de partage octanol/eau (LogD) est de 2,44. La solubilité du sotorasib en milieu aqueux diminue de 1,3 mg/mL à 0,03 mg/mL à un pH variant de 1,2 à 6,8.

## 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

**Tableau 9. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le CPNPC localement avancé ou métastatique**

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe
20170543 (CodeBreak 100 – phase II, partie A)	Essai multicentrique ouvert comportant un seul groupe de traitement	960 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables	126	64 ans (37-80 ans)	Hommes et femmes

**CPNPC avancé présentant la mutation *KRAS G12C* chez des patients ayant déjà été traités (étude CodeBreak 100, phase II, partie A)**

L'efficacité de LUMAKRAS a été démontrée dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert comportant un seul groupe de traitement (étude CodeBreak 100, phase II, partie A), mené auprès de patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique présentant la mutation *KRAS G12C*, chez qui la maladie avait progressé après un traitement. Les principaux critères d'admissibilité comprenaient la progression de la maladie malgré le traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire et/ou chimiothérapie à base de sels de platine, un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, la présence d'au moins une lésion mesurable selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), ainsi que des valeurs indiquant des fonctions hématologique, hépatique, rénale et cardiaque adéquates. Les sujets qui présentaient des métastases cérébrales évolutives étaient exclus de l'étude.

Tous les patients devaient être atteints d'un CPNPC pour lequel la présence de la mutation *KRAS G12C* était préalablement établie au moyen d'une épreuve réalisée en laboratoire central sur des échantillons de tissu tumoral à l'aide de la trousse Therascreen *KRAS RGQ* PCR de QIAGEN. Au total, 124 patients présentaient au moins une lésion mesurable au départ, d'après une évaluation centrale indépendante réalisée à l'insu selon la version 1.1 des critères RECIST, et ont reçu le traitement par LUMAKRAS à la dose de 960 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La durée médiane du traitement était de 5,5 mois (min.-max. : 0-34); 48 % des patients ont reçu le traitement pendant au moins 6 mois et 25 % des patients ont reçu le traitement pendant au moins 12 mois. Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR), d'après une évaluation centrale indépendante réalisée à l'insu selon la version 1.1 des critères RECIST.

Les caractéristiques démographiques initiales et les caractéristiques initiales de la maladie étaient les suivantes : l'âge médian était de 64 ans (min.-max. : 37-80), 47 % des patients avaient 65 ans ou plus et 8 % avaient 75 ans ou plus; 50 % des sujets étaient de sexe féminin, 82 % étaient des personnes blanches, 15 % étaient d'origine asiatique et 2 % étaient des personnes noires; 70 % des patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 1, 96 % présentaient une maladie de stade IV, 99 % présentaient un cancer de type histologique non épidermoïde; 81 % des patients étaient d'anciens fumeurs, 12 % étaient fumeurs et 5 %

n'avaient jamais fumé. Tous les patients avaient reçu au moins un traitement antérieur du CPNPC métastatique à action générale; 43 % avaient reçu 1 seul traitement antérieur, 35 % avaient reçu 2 traitements antérieurs et 22 % avaient reçu 3 traitements antérieurs; 91 % des patients avaient reçu une immunothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1, 90 % avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et 81 % avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et une immunothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Les sièges des métastases extrathoraciques connues comprenaient les os dans 48 % des cas, le cerveau dans 21 % des cas, et le foie dans 21 % des cas.

## 14.2 Résultats de l'étude

### CPNPC avancé présentant la mutation *KRAS G12C* chez des patients ayant déjà été traités (étude CodeBreak 100, phase II, partie A)

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés dans le [Tableau 10](#). Le TRO était de 37 % (IC à 95 % : 29, 46). Chez les patients présentant une réponse objective, la DR variait de 1,3 à 32,6 mois, et 4,3 % poursuivaient l'étude et présentaient une réponse soutenue après une durée médiane de 29,2 mois de suivi. La médiane du temps écoulé avant l'obtention d'une réponse était de 1,4 mois (min.-max. : 1,2-10,1), et 70 % des réponses survenaient au cours des 7 premières semaines. Les résultats étaient stables, que la mutation *KRAS G12C* ait été détectée dans les échantillons de tissu ou dans les échantillons de plasma.

**Tableau 10. Résultats relatifs à l'efficacité chez les patients atteints de CPNPC présentant la mutation *KRAS G12C* dans le cadre de l'étude CodeBreak 100**

Paramètre d'évaluation de l'efficacité	LUMAKRAS N = 124
TRO (IC à 95 %) <sup>a</sup>	37,1 (28,6; 46,2)
Réponse complète, %	4,0
Réponse partielle, %	33,1
<b>DR<sup>a</sup></b>	
Médiane <sup>b</sup> , mois (min.-max.)	11,1 (1,3-32,6)
IC à 95 %	6,9; 15,0
DR ≥ 6 mois <sup>b</sup> , %	71,3

DR : durée de la réponse; IC : intervalle de confiance; TRO : taux de réponse objective

<sup>a</sup> Paramètres d'évaluation de l'efficacité liés à la réponse d'après une évaluation centrale indépendante réalisée à l'insu selon la version 1.1 des critères RECIST

<sup>b</sup> Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier

La période de collecte des données se terminait en septembre 2022

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Dans le cadre d'une étude de toxicologie d'une durée de 3 mois menée chez le rat, les manifestations de toxicité rénale comprenaient une dégénérescence/nécrose tubulaire minime à importante révélée à l'examen histologique, de même qu'une augmentation du poids des reins, du taux d'azote uréique, du taux de créatinine et de biomarqueurs urinaires de lésions tubulaires rénales lorsque le sotorasib était administré à des doses  $\geq 60$  mg/kg (environ 0,4 fois l'exposition chez l'humain, d'après l'ASC, à la dose clinique de 960 mg). Le fait qu'une biotransformation plus importante s'effectue par la voie de la cystéine-S-conjuguée  $\beta$ -lyase dans les reins chez les rats, comparativement aux humains, pourrait faire en sorte que les rats sont plus vulnérables à une néphrotoxicité attribuable à la formation hypothétique de métabolites contenant du soufre.

Au cours d'une étude de toxicologie de 3 mois menée chez le chien, des effets du sotorasib ont été observés dans le foie (hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire), l'hypophyse (hypertrophie des cellules basophiles) et la thyroïde (atrophie importante des cellules folliculaires, déplétion colloïdale modérée ou importante et hypertrophie légère ou modérée des cellules folliculaires) à des doses  $\geq 200$  mg/kg (environ 0,35 fois l'exposition chez l'humain, d'après l'ASC, à la dose clinique de 960 mg). Ces observations pourraient être attribuables à une réponse adaptative à l'induction d'enzymes hépatocellulaires et à la réduction subséquente des taux d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie secondaire), bien que les taux d'hormones thyroïdiennes n'aient pas été mesurés chez les chiens.

### Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec le sotorasib.

### Génotoxicité

Le sotorasib n'a pas eu d'effet mutagène lors de l'épreuve de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames). Le sotorasib n'a pas eu d'effet génotoxique *in vivo* chez le rat lors du test des micronoyaux et du test des comètes.

### Toxicologie pour la reproduction et le développement

Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal chez le rat, l'administration de sotorasib par voie orale une fois par jour à des rates gravides au cours de la période d'organogenèse a entraîné des effets toxiques chez les mères à la dose de 540 mg/kg (exposition correspondant environ à 4 fois l'exposition chez l'humain, d'après l'ASC, à la dose clinique de 960 mg). Le sotorasib n'a pas eu d'incidence sur la survie embryofœtale à des doses atteignant 540 mg/kg.

Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal chez le lapin, l'administration de sotorasib une fois par jour pendant la période d'organogenèse a entraîné un poids fœtal inférieur et une réduction du nombre de métacarpiens ossifiés chez les fœtus à la dose de 100 mg/kg (exposition correspondant environ à 2,3 fois l'exposition chez l'humain, d'après l'ASC, à la dose clinique de 960 mg), laquelle était également associée à des effets toxiques chez les mères, tels que la diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture pendant la phase d'administration du médicament.

### **Altération de la fertilité**

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer l'effet du sotorasib sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire. Aucun effet indésirable touchant les organes reproducteurs femelles ou mâles n'a été observé dans le cadre d'études toxicologiques générales menées chez le chien et le rat.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **LUMAKRAS<sup>MD</sup>**

**comprimés de sotorasib**

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **LUMAKRAS** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LUMAKRAS**.

#### **Pourquoi LUMAKRAS est-il utilisé?**

Veillez consulter l'encadré ci-dessous.

« Pour l'indication suivante, LUMAKRAS a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a été approuvé, après examen, par Santé Canada et peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne comme il se doit. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements. »

- LUMAKRAS est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant une anomalie génétique appelée « mutation *KRAS G12C* », lorsque ce cancer :
  - ne peut pas être enlevé par chirurgie ou par une autre forme de traitement, ou s'est propagé à d'autres parties de l'organisme, et
  - a été traité auparavant par au moins un type de traitement contre le cancer.
- LUMAKRAS n'est pas approuvé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Votre professionnel de la santé vous fera passer des examens afin de déterminer si votre cancer présente la mutation *KRAS G12C* et s'assurera que le traitement par LUMAKRAS vous convient.

#### **Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bienfait prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de médicaments doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement les résultats obtenus avec le médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

## Comment LUMAKRAS agit-il?

LUMAKRAS contribue à faire obstacle à la protéine KRAS G12C anormale dans votre cancer du poumon, ce qui peut ralentir ou interrompre la croissance et la propagation du cancer du poumon.

Si vous avez des questions au sujet de la façon dont LUMAKRAS agit ou des raisons pour lesquelles il vous a été prescrit, consultez votre professionnel de la santé.

## Quels sont les ingrédients de LUMAKRAS?

Ingrédient médicinal : sotorasib

Ingrédients non médicinaux :

alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc

## LUMAKRAS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé, 120 mg, 240 mg

## Ne prenez pas LUMAKRAS si :

- Vous êtes allergique au sotorasib, à l'un des autres ingrédients de LUMAKRAS ou à l'un des composants de l'emballage.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LUMAKRAS afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- Vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes touchant le foie.
- Vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes touchant les poumons.
- Vous avez une intolérance au lactose.

## Autres mises en garde à connaître

LUMAKRAS peut causer les effets secondaires suivants :

- **Problèmes touchant le foie : Une hépatotoxicité** (dommage au foie), y compris des **lésions hépatiques** et une **hépatite** (inflammation du foie), peut survenir chez les patients qui prennent LUMAKRAS. Une hausse des taux d'enzymes hépatiques peut également se produire. Le risque de présenter des lésions au foie est plus élevé si vous avez reçu une immunothérapie au cours des 3 mois précédant le début du traitement par LUMAKRAS. Vous ferez l'objet d'analyses de sang régulièrement, soit avant de commencer votre traitement, toutes les 3 semaines au cours des 3 premiers mois du traitement, puis tous les mois par la suite. Il est possible que les analyses doivent être effectuées plus souvent, selon votre état de santé. Ces analyses de sang fourniront de l'information à votre professionnel de la santé sur le fonctionnement de votre foie.
- **Problèmes touchant les poumons ou la respiration** : Une **pneumopathie interstitielle** ou une **pneumonite** (inflammation ou formation de tissu cicatriciel dans les poumons) peuvent survenir pendant le traitement par LUMAKRAS et sont susceptibles d'entraîner la mort. Le risque de présenter des problèmes touchant les poumons ou la respiration est

plus élevé si vous avez reçu une immunothérapie au cours des 3 mois précédant le début du traitement par LUMAKRAS. Avisez votre professionnel de la santé si vous constatez l'apparition ou l'aggravation d'essoufflement, de toux ou de fièvre. Obtenez de l'aide médicale de toute urgence si ces symptômes sont graves.

Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre », ci-après, pour en savoir plus sur ces effets secondaires et les autres effets secondaires graves.

## **Grossesse, contraception et allaitement**

### **Femmes**

- Si vous êtes enceinte, si vous pouvez devenir enceinte ou si vous pensez l'être, informez-en votre professionnel de la santé. Vous devriez discuter de risques particuliers avec votre professionnel de la santé.
- Si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par LUMAKRAS, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez LUMAKRAS et pendant au moins 1 semaine après la prise de votre dernière dose.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LUMAKRAS :**

- Les médicaments utilisés pour réduire l'acidité dans l'estomac et traiter les ulcères d'estomac, les troubles digestifs et les brûlures d'estomac, par exemple :
  - le dexlansoprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole sodique ou le rabéprazole (des médicaments appelés « inhibiteurs de la pompe à protons »)
  - la ranitidine, la famotidine ou la cimétidine (des médicaments appelés « antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> »)
- Les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampicine
- Les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital
- Le millepertuis (une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression)
- L'enzalutamide (un médicament utilisé pour traiter le cancer de la prostate)
- Des médicaments utilisés pour le traitement des douleurs intenses, comme l'alfentanil ou le fentanyl
- Des médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'un organe après une transplantation, comme la cyclosporine, le sirolimus, l'évérolimus ou le tacrolimus
- Des médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol, comme la simvastatine, l'atorvastatine, la lovastatine ou la rosuvastatine
- Le midazolam (un médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie aiguës ou comme sédatif avant ou pendant une intervention médicale ou chirurgicale)

- Des médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque, comme le dronédarone, l'amiodarone ou la digoxine
- Des médicaments utilisés pour le traitement des caillots sanguins (anticoagulants), comme le rivaroxaban ou l'apixaban

**Remarque : cette liste ne comprend pas tous les produits qui pourraient être associés à des interactions médicamenteuses. Veuillez consulter votre professionnel de la santé.**

### **Comment faut-il prendre LUMAKRAS?**

- Prenez LUMAKRAS exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Ne changez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre LUMAKRAS à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire.
- LUMAKRAS peut être pris avec ou sans nourriture.
- Si vous avez besoin de prendre un antiacide (pour réduire l'acidité dans l'estomac), prenez LUMAKRAS 4 heures avant ou 10 heures après l'antiacide.
- Avalez les comprimés entiers. Vous ne devez pas croquer, écraser ni diviser les comprimés.

Si vous n'arrivez pas à avaler les comprimés LUMAKRAS entiers :

- Mettez votre dose quotidienne de LUMAKRAS dans un verre contenant 120 mL (4 onces) d'eau non gazéifiée à la température ambiante, sans écraser les comprimés. N'utilisez aucun autre liquide.
- Remuez jusqu'à ce que les comprimés soient en petits morceaux (les comprimés ne se dissoudront pas complètement). Le mélange sera de couleur jaune plus ou moins foncé.
- Buvez le mélange d'eau et de LUMAKRAS immédiatement.
- Versez de nouveau 120 mL (4 onces) d'eau dans le verre et buvez le contenu du verre immédiatement pour vous assurer de prendre la dose complète de LUMAKRAS.
- Si vous ne buvez pas le mélange immédiatement, mélangez-le de nouveau. Buvez-le dans les 2 heures qui suivent sa préparation.
- Si vous utilisez une sonde d'alimentation, votre professionnel de la santé vous donnera des instructions pour la prise de votre médicament.

### **Dose habituelle**

**Dose recommandée :** 960 mg (8 comprimés de 120 mg ou 4 comprimés de 240 mg) une fois par jour. Prenez le médicament par la bouche, à la même heure chaque jour.

Votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose, interrompre votre traitement pendant un certain temps ou vous recommander de mettre fin à votre traitement définitivement dans les situations suivantes :

- Si vous présentez des effets secondaires graves.
- Si votre maladie s'aggrave.

## **Surdosage**

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous avez pris plus de comprimés que ce qui vous a été recommandé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LUMAKRAS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## **Dose oubliée**

Si vous avez oublié une dose de LUMAKRAS, ne prenez pas la dose s'il s'est écoulé 6 heures ou plus depuis l'heure à laquelle vous prenez votre médicament habituellement. Prenez votre prochaine dose au moment prévu.

Si vous avez des vomissements après avoir pris une dose de LUMAKRAS, ne prenez pas une dose supplémentaire. Prenez votre prochaine dose au moment prévu.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUMAKRAS?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez LUMAKRAS. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Diarrhée
- Nausées, vomissements
- Sensation de fatigue
- Toux
- Douleur à l'estomac
- Constipation
- Diminution de l'appétit
- Douleur articulaire (arthralgie)
- Éruption cutanée

LUMAKRAS peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pendant votre traitement. Ces analyses indiqueront à votre professionnel de la santé comment LUMAKRAS agit sur votre sang et votre foie.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Diarrhée</b>	X		
<b>Œdème</b> : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles, du visage ou des voies respiratoires	X		
<b>Hépatotoxicité</b> (gonflement du foie), <b>hépatite</b> (inflammation du foie) <b>ou lésion hépatique</b> : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles pâles, perte d'appétit pendant quelques jours ou plus, nausées, douleur au bas de l'abdomen, fièvre, fatigue, faiblesse, vomissements		X	
<b>Nausées</b>	X		
<b>Douleurs musculosquelettiques</b> (douleur touchant les muscles, les tendons et les os) : douleur musculaire, douleur aux membres, douleur articulaire et douleur osseuse	X		
<b>Vomissements</b>	X		
<b>COURANT</b>			
<b>Embolie pulmonaire</b> (caillot de sang dans les poumons) : douleur à la poitrine pouvant augmenter avec une inspiration profonde, toux, présence de sang dans le crachat, essoufflement		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Problèmes touchant les poumons ou la respiration (pneumonie, pneumonite, pneumopathie interstitielle) :</b> apparition ou aggravation de problèmes pulmonaires, difficulté à respirer, essoufflement, douleur à la poitrine, toux, accumulation de liquide dans les poumons ou fièvre		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage

Ce médicament n'exige aucune condition d'entreposage particulière.

Conservez-le à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

Gardez LUMAKRAS hors de la vue et de la portée des enfants.

Demandez à votre pharmacien comment vous défaire des médicaments que vous n'utilisez plus.

**Pour en savoir davantage au sujet de LUMAKRAS :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant ([www.amgen.ca](http://www.amgen.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-50-AMGEN (1-866-502-6436).

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 4 mars 2025