

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Efficacité et tolérance du sotorasib en comparaison au docétaxel dans le traitement des carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques avec mutation KRAS^{G12C} après échec d'une première ligne de traitement

Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 2023 à 18h
au Pôle Recherche
par **Mathilde MUCHEMBLED**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN

Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Monsieur le Docteur Vincent LEROY

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations	1
Préambule	2
I. INTRODUCTION	3
1. Epidémiologie du CBNPC	3
2. Traitement du CBNPC métastatique en 1 ^{ère} ligne	4
3. Traitement du CBNPC métastatique en 2 ^{ème} ligne	5
4. La mutation KRAS ^{G12C} dans les CBNPC	5
a. Epidémiologie	5
b. Mécanismes mutationnels	6
c. Valeur pronostique	7
5. Les thérapies ciblées de la mutation KRAS ^{G12C} en 2 ^{ème} ligne de traitement et au-delà des CBNPC métastatiques	9
II. ARTICLE	13
Abstract	14
Introduction	15
Methods	18
<i>Data collection and population</i>	18
<i>Treatment protocol and evaluation of tumor response</i>	19
<i>Primary and secondary endpoints</i>	20
<i>Statistical analysis</i>	21
Results	21
<i>Patients characteristics</i>	21
<i>Efficacy</i>	25
<i>Subgroups analysis</i>	28
<i>Comutations</i>	28
<i>Toxicity</i>	29
Discussion	31
III. DISCUSSION	38
IV. CONCLUSION	52
V. BIBLIOGRAPHIE	53
VI. SUPPLEMENTARY DATA	63

Liste des abréviations

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

CBNPC : Carcinome bronchique non à petites cellules

CBPC : Carcinome bronchique à petites cellules

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

HR : Hazard Ratio

KEAP1 : Kelch-like ECH-associated protein 1

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene

MAP kinase : Mitogen-activated protein kinase

NOS : Not Otherwise Specified

NSCLC : Non small cell lung cancer

OMS (échelle) : Organisation Mondiale de la Santé

OS : Overall survival

PD-1/PDL-1 : Programmed cell Death protein 1 / Programmed death-ligand 1

PFS : Progression free survival

SHP 2 : Src homology phosphatase 2

STK 11 : Serine/threonine kinase 11

TP 53 : Tumor protein 53

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fera l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- o Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.

- o L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.

- o L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).

- o Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

I. INTRODUCTION

1. Epidémiologie du CBNPC

En France, 46 363 nouveaux cas de cancers pulmonaires ont été recensés en 2018. [1]. Le cancer pulmonaire représente chez les hommes la deuxième cause de cancer et la première cause de décès. Chez les femmes, il représente la troisième cause de cancer et la deuxième cause de décès. C'est également une importante cause de mortalité dans la région des Hauts de France [1].

Si on observe une légère baisse du taux d'incidence du cancer pulmonaire chez les hommes de 0,3% par an entre 2010 et 2018, ce taux d'incidence augmente au contraire chez les femmes de 5,3% par an entre 1990 et 2018. Le ratio des taux d'incidence est en diminution à 2,2 en 2018 contre 9,6 en 1990 [1,2].

Le tabac est le principal facteur de risque du cancer pulmonaire [3]. On estime à 15 millions le nombre de fumeurs en France en 2022, avec 12 millions de fumeurs quotidiens. La région Hauts de France est la deuxième région la plus touchée par le tabagisme avec 30,5% de fumeurs en 2017 [4].

Il existe deux grands types histologiques de cancer pulmonaire : le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui représente 80% des cas de cancers pulmonaires, et le carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) qui représente les 20% restants [5]. L'incidence du CBPC est en baisse depuis les années 1990 au profit du CBNPC [6].

De plus, les CBNPC peuvent être divisés en plusieurs sous-types. L'adénocarcinome bronchique est le type histologique le plus retrouvé parmi les CBNPC (60%). Le

deuxième sous-type le plus représenté est le carcinome épidermoïde, il représente environ 30% des CBNPC. Le carcinome à grandes cellules représente quant à lui 10% des cancers pulmonaires [6].

Le CBNPC est un cancer de mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans tous stades confondus de 21% [7]. Cette survie à 5 ans est de 0 à 10% pour les stades métastatiques IVA et IVB [8].

2. Traitement du CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne

Le traitement standard des CBNPC métastatiques quel que soit le statut PDL-1 (*Programmed Death Ligand 1*) et en l'absence de mutation EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) ou de réarrangement ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) repose sur un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine, associé au pembrolizumab, un anticorps monoclonal inhibiteur de PD-1 [9,10]. Cette association a montré une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale des patients par rapport à un doublet de chimiothérapie seul [9,10]. Les patients âgés de 70 ans ou plus, et/ou fragiles avec un statut OMS $\geq$ 2, ou présentant une contre-indication à l'immunothérapie peuvent bénéficier d'un doublet seul de chimiothérapie à base de sel de platine [10,11].

Pour les patients présentant un statut PDL-1 $\geq$ 50% et toujours en l'absence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK, une immunothérapie seule par pembrolizumab peut être proposée [9,12]. Dans ce cas de figure, cette stratégie thérapeutique a montré une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule, avec notamment moins d'effets indésirables [12].

Les patients présentant des addictions oncogéniques telles que des mutations EGFR, BRAF V600E, ou des réarrangements ROS ou ALK peuvent bénéficier de thérapies ciblées en première ligne de traitement ou au-delà selon le type d'addiction oncogénique [13].

3. Traitement du CBNPC métastatique en 2^{ème} ligne

Face à une absence de réponse en première ligne de traitement, une deuxième ligne peut être proposée si le patient présente un état général compatible avec un traitement, notamment un statut OMS entre 0 et 2. Cette deuxième ligne sera adaptée à la composition de la première ligne reçue. Si la première ligne a consisté en une association entre un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine et le pembrolizumab, une chimiothérapie par docétaxel peut être proposée, quelle que soit l'histologie [14,15]. D'autres molécules de chimiothérapie peuvent être proposées mais le docétaxel reste la référence de traitement en seconde ligne des CBNPC métastatiques [14,16].

En revanche, si la première ligne de traitement a consisté en une immunothérapie seule, une deuxième ligne de traitement par doublet de chimiothérapie à base de sel de platine peut être proposée au patient [11]. A l'inverse, les patients ayant reçu en première ligne un doublet de chimiothérapie non associé à une immunothérapie peuvent bénéficier en deuxième ligne d'une immunothérapie [11,17].

4. La mutation KRAS^{G12C} dans les CBNPC

a. Epidémiologie

La mutation KRAS (*Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene*) est la mutation la plus fréquemment retrouvée dans les cancers solides. Elle est détectée dans 30% des cas de CBNPC. Ce type de mutation est d'autant plus fréquent chez les patients fumeurs, ainsi qu'au sein du sous-type histologique des adénocarcinomes bronchiques [18]. La mutation KRAS est majoritairement présente dans les populations de l'Europe de l'ouest avec un taux d'incidence entre 25 et 33%. Son taux d'incidence est moindre dans les populations indiennes ou chinoises, respectivement entre 5% et 10% [19].

Parmi toutes les mutations KRAS connues actuellement, la mutation G12C est la plus fréquente. Elle est retrouvée dans 13% des CBNPC [20]. De plus, on observe une augmentation de la prévalence des tumeurs avec expression positive de PDL-1 parmi les CBNPC présentant une mutation KRAS^{G12C} par rapport aux CBNPC sans mutation KRAS^{G12C}. Cette association concerne cependant les tumeurs avec une expression faiblement positive de PDL-1 (*Tumor proportion scores* [TPS] entre 1% et 49%) [21].

b. Mécanismes mutationnels

La protéine KRAS fait partie de la famille des GTPase RAS. Ce système comprend KRAS, mais aussi NRAS et HRAS. Le système des protéines RAS est impliqué dans plusieurs voies d'activation de division cellulaire, notamment la voie MAP kinase comprenant EGFR-RAS-RAF-MEK-ERK.

RAS est une GTPase activée en aval de récepteurs de facteurs de croissance, notamment EGFR (*epidermal growth factor receptor*). Dans sa forme liée au GTP, RAS est active et participe à l'activation de la voie des MAP kinases. Le passage à la

forme active de RAS résulte de la transformation du GDP en GTP. Cette transformation est permise par des échanges de guanines via des facteurs d'échange de guanines (*Guanine exchange factors*). La forme inactive liée au GDP est obtenue via l'hydrolyse du GTP par des protéines d'activation GAP (*GTPas-activating proteins*) [22].

Une mutation dans l'exon 2 de KRAS aboutit au remplacement d'une glycine par une cystéine en position 12 de la protéine KRAS. Cette glycine se situe près de la boucle P impliquée dans la stabilisation des nucléotides nécessaire au passage de la forme inactive à la forme active de KRAS. Ceci aboutit à l'altération de l'hydrolyse intrinsèque du GTP et maintient donc KRAS dans sa forme activée. La voie des MAP kinases est alors activée de manière constitutive, ce qui entraîne une division cellulaire incontrôlée [23].

De plus, 90% des mutations KRAS sont présentes dans le codon 12 de l'exon 2. Les deux variations les plus fréquemment rencontrées dans les CBNPC sont les mutations KRAS G12C et G12V [23]. On retrouve la mutation KRAS dans des cancers touchant d'autres organes tels que le pancréas, le côlon ou l'utérus [24].

c. Valeur pronostique

Concernant la valeur pronostique de la mutation KRAS^{G12C} sur l'efficacité des traitements par chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée, les différentes études sur le sujet rapportent des conclusions divergentes.

Par exemple, dans l'étude de *Park S et al*, comparant l'efficacité du pemetrexed par rapport à la gemcitabine au sein de deux cohortes de CBNPC mutés (KRAS, EGFR ou ALK) et non mutés, la mutation KRAS^{G12C} apparaît comme un facteur de mauvais

pronostic en termes de survie sans progression sous pemetrexed par rapport aux CBNPC non mutés [18]. A l'inverse, l'étude de *Lei L et al*, montre une meilleure survie sans progression après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie pour les CBNPC mutés KRAS^{G12C} traités par chimiothérapie (pemetrexed, gemcitabine ou taxanes) par rapport aux CBNPC relevant d'autres sous-types de mutations KRAS [25].

Lorsque l'on s'intéresse à la valeur pronostique de la mutation KRAS^{G12C} cette fois en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement par chimiothérapie des CBNPC métastatiques, on retrouve dans l'étude de *Svaton M et al*, une survie globale moindre chez les mutés KRAS^{G12C} par rapport aux autres sous-types de mutations KRAS traités par pemetrexed ou docétaxel [26].

L'étude de *Jeanson A et al*, s'intéressant aux CBNPC mutés KRAS traités par immunothérapie ne montre pas de différence de survie entre les CBNPC mutés KRAS et les non mutés [27]. En revanche, l'étude de *Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM, et al*, montre une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale dans les CBNPC avec mutation KRAS traités par pembrolizumab, et en particulier dans le sous-groupe des mutations KRAS^{G12C} [28]. La mutation KRAS^{G12C} ne semble pas influencer l'efficacité de l'association chimiothérapie et pembrolizumab [29]. La méta-analyse et revue systématique de la littérature de *Goulding et al*, rapporte une valeur pronostique négative de la mutation KRAS chez les patients traités pour un CBNPC métastatique, avec une altération significative de la survie sans progression et de la survie globale [30].

Concernant l'efficacité des thérapies ciblées dans les CBNPC métastatiques avec mutation KRAS^{G12C}, une méta-analyse de 2008 semble montrer que la mutation KRAS^{G12C} est un facteur prédictif négatif de réponse aux thérapies ciblées visant l'EGFR [31].

5. Les thérapies ciblées de la mutation KRAS^{G12C} en 2^{ème} ligne de traitement et au-delà des CBNPC métastatiques

Le traitement des CBNPC métastatiques avec mutation KRAS a longtemps reposé sur un traitement classique de CBNPC sans addiction oncogénique. Néanmoins, l'apparition de thérapies ciblant la mutation, et notamment la mutation KRAS^{G12C}, a permis une modification de l'approche thérapeutique de ces cancers.

Le sotorasib (AMG 510) est la première molécule ciblant la mutation KRAS^{G12C} autorisée par la FDA (*Food and Drug Administration*). En France, cette molécule a bénéficié d'une AMM conditionnelle le 06 janvier 2021, puis d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) le 24 juin 2021. Elle obtient son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 06 janvier 2022, et une autorisation d'accès précoce le 28 avril 2022. Le sotorasib est une molécule inhibitrice des protéines de la famille des RAS GTPase. Elle se lie de manière irréversible à la cystéine mutée située dans la poche P2. Cette poche est présente uniquement dans la forme inactivée de KRAS liée au GDP. La liaison formée fait persister KRAS dans sa forme inactive, et bloque ainsi la voie de signalisation, et donc la prolifération cellulaire [32].

L'étude *Codebreak 100* est l'étude de phase I/II qui a permis d'obtenir des données essentielles concernant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique du sotorasib et ses potentielles interactions avec d'autres médicaments. La dose maximale tolérée a été fixée à 960mg par jour, après une escalade de doses allant de 180mg à 960mg. Le taux de réponse globale est de 36% (IC95% [28; 45]) et la durée de réponse médiane de 10 mois (1,3; 11,1). Le profil de sécurité a été jugé acceptable à cette dose quotidienne. Des études pré-cliniques ont retrouvé un risque accru de toxicité rénale chez les rats, à type de nécrose tubulaire [33]. Dans *Codebreak 100*, cet

évènement indésirable apparaît comme rare, et sans nécessité de diminution de doses ou d'arrêt du traitement. Les principaux effets indésirables retrouvés étaient la diarrhée (42%), les douleurs musculo-squelettiques (35%) et la toxicité hépatique (25%). Seulement 12% des cas de toxicité hépatique étaient de grade 3 ou 4. 50% des patients ont eu un évènement indésirable grave, avec une interruption de traitement chez 9% d'entre eux. Les principaux effets indésirables graves étaient la pneumonie (8%), la toxicité hépatique (3,4%) et la diarrhée (2%). La principale cause d'interruption du traitement pour effet indésirable grave était la toxicité hépatique [32].

Enfin, l'étude *Codebreak 200* est une étude de phase III randomisée et multicentrique qui a comparé l'efficacité et la sécurité du sotorasib par rapport à la chimiothérapie par docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique avec mutation KRAS^{G12C}. 345 patients ont été inclus, 171 dans le groupe sotorasib et 174 dans le groupe docétaxel. La médiane de survie sans progression est statistiquement plus élevée dans le groupe sotorasib que dans le groupe docétaxel : 5,6 mois (IC95% [4,3; 7,8]) dans le groupe sotorasib contre 4,5 mois (IC95% [3,0; 5,7]) dans le groupe docétaxel (HR=0,66 (IC95% [0,51; 0,86]) avec p=0,0017). Le taux de survie à 1 an est de 24,8% pour le sotorasib contre 10,1% pour le docétaxel. En revanche, le sotorasib ne semble pas apporter d'amélioration de la survie globale en comparaison au docétaxel avec HR=1,01 (IC95% [0,77; 1,33]). La médiane de survie globale est de 10,6 mois (IC95% [8,9; 14,0]) dans le groupe sotorasib et de 11,3 mois (IC95% [9,0; 14,9]) dans le groupe docétaxel. Il était possible de traiter par sotorasib les patients du groupe docétaxel pour lesquels une progression radiologique était confirmée. Le taux de réponse est de 28,1% (IC95% [21,5; 35,4])

dans le groupe sotorasib contre 13,2% (IC95% [8,6; 19,2]) dans le groupe docétaxel, avec $p < 0,001$.

De plus, il existe moins d'effets indésirables de grade 3 ou plus dans le groupe sotorasib que dans le groupe docétaxel (56 patients [33%] dans le groupe sotorasib vs 61 patients [40%] dans le groupe docétaxel). Les 3 principaux sont la diarrhée (20 patients, 12%) et l'augmentation des ALAT (Alanine Aminotransférase) (13 patients, 8%) et des ASAT (Aspartate Aminotransférase) (9 patients, 5%). La diarrhée est le principal effet indésirable tous grades confondus du groupe sotorasib retrouvé dans *Codebreak 200*. Il existe plus d'arrêts du traitement pour effets indésirables dans le groupe docétaxel que dans le groupe sotorasib (11% vs 10%). La cytolysé hépatique était la principale cause d'arrêt de traitement sous sotorasib [34].

Ainsi, le CBNPC est un problème majeur de santé publique en France. Les patients atteints d'un cancer pulmonaire présentent également des comorbidités avec des prévalences non négligeables, comme la BPCO, les pathologies cardiovasculaires ou le diabète [35]. Ces comorbidités vont influencer la mise en œuvre des traitements du cancer pulmonaire, mais également la morbi-mortalité chez ces patients [35]. Cependant, les études de phase III telles que *Codebreak 200* ne sont pas totalement représentatives de la vraie vie. Les critères d'exclusion des patients sont nombreux et sélectionnent de manière excessive la population incluse, avec par exemple l'exclusion des patients ayant un mauvais état général, ou présentant des lésions cérébrales actives ou d'évolution rapide. De plus, la population de la région Hauts de France présente un taux de comorbidités important. Par exemple, la prévalence du diabète dans la région est une des plus élevées en 2016 [36], et la prévalence de BPCO y est de 9,5% à 16% en 2015 [37], alors que la prévalence nationale est de 3,5% [38]. Ce taux élevé de comorbidités ainsi que la proportion

importante de fumeurs et donc de CBNPC métastatiques avec mutation KRAS^{G12C} font des Hauts de France une région d'intérêt majeur pour l'étude de l'efficacité du sotorasib dans le traitement des CBNPC métastatiques avec mutation KRAS^{G12C} en données de vie réelle.

L'objectif de notre étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité du sotorasib par rapport au docétaxel dans le traitement du CBNPC métastatique avec mutation KRAS^{G12C} au-delà d'une première ligne de traitement, et ce en données de vie réelle dans la région Hauts de France.

II. ARTICLE

Efficacy and safety of sotorasib versus docetaxel in treatment of KRAS^{G12C} mutated advanced NSCLC after failure of first-line therapy : A real-life study

Muchembled M.¹, Gauvain C.¹, Escande F.², Tavernier J.-Y.³, Saelens T.⁴, Ampère A.⁵, Henni A.⁶, Chuffart C.⁷, Thirard L.⁸, Dansin E.⁹, Leroy V.¹⁰, Cortot A¹

¹CHU Lille, Department of Pulmonary Diseases and Thoracic Oncology, Univ. Lille, Lille, France

²Centre de Biologie Pathologie Pierre-Marie Degand, department of Biochemistry and Molecular Biology, Lille, France

³CH Douai, Department of Pulmonary Diseases, Douai, France

⁴CH Arras, Department of Pulmonary Diseases, Arras, France

⁵CH Béthune, Department of Pulmonary Diseases, Béthune, France

⁶Centre Marie Curie, Department of Radiotherapy, ICHF, Arras, France

⁷CH Roubaix, Department of Pulmonary Diseases, Roubaix, France

⁸CH Tourcoing, Department of Pulmonary Diseases, Tourcoing, France

⁹Centre Oscar Lambret, Department of Thoracic Oncology, Lille, France

¹⁰ Clinique Teissier, Department of Pulmonary Diseases, Valenciennes, France

Abstract

Introduction : KRAS mutations are the most common mutations in solid cancer, accounting for 30% of NSCLC. 13% are KRAS^{G12C} mutations. Emergence of mutation-specific targeted therapies has changed the therapeutic approach to the KRAS^{G12C} mutated advanced NSCLC, which were previously treated as unselected NSCLC. Sotorasib (AMG 510) has shown an improvement in progression-free survival and tolerance in comparison with docetaxel in the phase III trial *Codebreak 200*, but real-life data on this targeted therapy are limited.

Methods : We conducted a multicentric retrospective study between 2015 and 2022 including all patients with metastatic NSCLC with KRAS^{G12C} mutation treated with docetaxel or sotorasib after failure of first-line therapy. Prior treatment with docetaxel was a key exclusion criteria. Primary objective was to assess efficacy using overall survival (OS) as primary endpoint. Secondary objectives were to assess PFS and toxicity.

Results : We included 60 patients, 23 patients in the sotorasib group and 37 in the docetaxel group. The median OS was 8.84 months (95%CI [4.7; NR]) in the sotorasib group and 6.7 months (95%CI [5.45; 13]) in the docetaxel group with HR=0.73 (95%CI [0.38; 1.51], p=0.4) in an analysis adjusted on age and OMS status. The median PFS in the sotorasib group was 4.7 months (95%CI [2.2; NR]), and 3.25 months (95%CI [2.43; 5.09]) in the docetaxel group with HR=0.54 (95%CI [0.29; 1], p=0.05) adjusted on OMS status and age. In the sotorasib group, 15 patients (65.2%) had adverse events with a majority of grade 3 or 4 (52.2%) versus 32 patients (86.5%) in the docetaxel group. The most frequent adverse event of any grade was diarrhea in the sotorasib group (60.9%) and asthenia in the docetaxel group 32.4%). 7 patients (30.4%) had grade 3 or 4 hepatic cytolysis in the sotorasib group.

Conclusion : In this real-life study, sotorasib yielded an improvement in PFS compared to docetaxel with no difference on OS and a better safety profile. These results confirm the place of sotorasib as the preferred subsequent therapy following failure of platinum-based therapy and immunotherapy.

Introduction

KRAS (Kirsten's Rat Sarcoma viral oncogene) mutations are the most common mutations in solid cancers. In NSCLC, KRAS mutations are found in 30% of patients [18]. The G12C mutation is the most frequent KRAS mutation in NSCLC and accounts for 13% of all NSCLC [20]. The KRAS protein belongs to the RAS family of GTPases. Mutations occurring in exon 2 of KRAS blocks the KRAS protein in its active GTP-bound form, inducing constitutive activation of the MAP kinase pathway [23].

First-line treatment of unselected advanced NSCLC is based on a combination of platinum based chemotherapy and immunotherapy, with an improvement of overall survival (OS) et progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy. Immunotherapy alone with pembrolizumab may be proposed to treat advanced NSCLC with PDL-1 $\geq 50\%$ [9]. After failure of platinum-based chemotherapy and immunotherapy, given either concomitantly or sequentially, a subsequent therapy such as docetaxel can be proposed. [14,16].

Advances in genotyping and apparition of next-generation sequencing have helped to discover multiple oncogenic driver alterations (such as EGFR, ALK, MET, BRAF). Targeting these genomic alterations with new therapies has led to improved survival data in advanced mutated NSCLC [13]. Whereas the treatment of metastatic

KRAS^{G12C} NSCLC has been similar for a long time to treatment of unselected NSCLC, emergence of mutation-specific targeted therapies has changed the therapeutic approach to these cancers. Targeting KRAS has been a research subject over the last decades, but with no conclusive results. Direct targeting of the binding of the protein to GTP to achieve its active form has failed due to the very high affinity of the RAS family proteins for GTP [39]. Other alternatives to targeting KRAS have been studied, such as inhibition of downstream effectors such as MEK or BRAF, or inhibition of KRAS binding to the cell membrane, but without success [19]. For example, tipifarnib (R115777), an inhibitor of farnesyl transferase (necessary for the binding process of KRAS to the cell internal membranes) had shown encouraging results in mouse and in vitro models, but without objective results in the phase II trial [40]. Nevertheless, the discovery of the P2 pocket present in the inactive form of the KRAS protein bound to the GDP has led to the development of new therapies. This pocket is involved in stabilization of the nucleotides necessary for the transition from the inactive to the active form GTP-bound KRAS protein [22].

Sotorasib (AMG 510) is a protein inhibitor of the RAS GTPase family. It keeps KRAS in its inactive form by binding to the mutated cysteine in the P2 pocket, thus preventing the switch to the active form of KRAS. Sotorasib stops cell proliferation [32]. *Codebreak 200*, a phase III clinical trial compared the efficacy and safety of sotorasib versus docetaxel in treatment of KRAS^{G12C} mutated advanced NSCLC. Patients included had received at least one prior line of treatment, consisting of a doublet of platinum-based chemotherapy and/or immunotherapy. 46.2% received a prior combinaison of both treatment, and 51.5% received previous platinum-based chemotherapy and immunotherapy sequentially (chemotherapy followed by immunotherapy in 38.6% of cases, and the opposite in 12.9%). This study

demonstrated a significant improvement in progression-free survival (PFS) with a median of PFS of 5.6 months (95%CI [4.3; 7.8]) in the sotorasib group and 4.5 months (95%CI [3.0; 5.7]) in the docetaxel group. No significant statistical difference was found between sotorasib and docetaxel group for overall survival (OS) (HR=1.01 (IC95% [0.77; 1.33])). The overall response rate (ORR) was higher in sotorasib group than in docetaxel group : respectively 28.1% (95%CI [21.5; 35.4]) and 13.2% (95%CI [8.6; 19.2]) with $p < 0.001$. There were fewer grade ≥ 3 adverse events in sotorasib group than in docetaxel group (33% and 40% respectively). The three major grade ≥ 3 adverse events were diarrhea (12%), increase in ALT (alanine aminotransferase) (8%) and in AST (Aspartate aminotransferase) (5%). Diarrhea was the main adverse event of any grade. Hepatic toxicity was the first cause of treatment discontinuation in sotorasib group, with higher rate of discontinuation in docetaxel group than in sotorasib group (11% versus 10%)[34]. Following this results, sotorasib received approval by FDA and EMA. In France, sotorasib was made available through an early access program from April 28, 2022.

Patients includes in clinical trials are not representative of the real life. Patients included are strictly selected in order to guarantee the ability of these studies to provide powerful and valid efficacy and toxicity results. Thus, patients are younger, their general condition is better, their surveillance is reinforced, certain chronic pathologies usually found in clinical practice are not found, certain types of metastatic lesions are excluded. Therefore, real-life patients are under-represented in these studies. Consequently, it is difficult to extend the efficacy and toxicity results of these studies to patients encountered in daily clinical practice.

Thus, we performed a real-life multicentric study aimed at determining the characteristics of KRAS^{G12C} NSCLC patients in real-life, along with efficacy and safety of sotorasib and docetaxel in this population.

Methods

Data collection and population

We conducted a multicentric retrospective study in 9 centers. We collected data from health electronic records and handwritten medical records. Identification of patients with a KRAS^{G12C} mutation was performed through a unique molecular biology and pathology center which is in charge of all molecular analyses of NSCLC patients for the participating centers. We included all patients with metastatic NSCLC with KRAS^{G12C} mutation treated with docetaxel or sotorasib after failure of first-line therapy between January 2015 and January 2022. Patients had to be 18 years or older and had to have an histological confirmed NSCLC.

Exclusion criteria were the existence of prior docetaxel treatment for patients included in the sotorasib group, existence of legal protection, or patient opposition to the collection and/or treatment of their personal and medical data.

Data collected were age, sex, BMI, alcohol or smoking status, TNM stage of cancer, histological type of tumor, presence of co-mutations, date of diagnosis, previous lines of treatment performed and outcomes, OMS status at diagnosis, metastatic sites at diagnosis. We collected during docetaxel or sotorasib treatments: dates of initiation and cessation of treatment, duration of treatment, response to treatment and cause of treatment discontinuation, date and type of progression, OMS status and metastatic sites at the beginning of treatment, adverse events during treatment,

existence of brain radiotherapy, existence of dose reduction. For the sotorasib group, we also collected the response to the first radiological assessment, and if treatment was continued in case of progression. We collected the date of death or of last news for all patients.

This retrospective, non-interventional study has been conducted per GDPR (EU General Data Protection Regulation) and in compliance with MR004 (Reference Methodology 004 for data protection). The data have been collected from local medical files and processed anonymously for analysis. A statement of data processing has been made to the Data Protection Officer of GHT (Territorial Hospital Group) Lille Métropole Flandre Intérieure, registered under ID 856. The patients have been informed by a mention on medical letters, about the data treatment for research purpose. Any potential refusal for additional data treatment has been researched into the local database and medical files.

KRAS mutation testing was performed by high-throughput sequencing (Next-generation sequencing). Molecular analyses were performed from cytopuncture, tissues from lung or bronchial biopsies, or from the extraction of circulating DNA.

Treatment protocol and evaluation of tumor response

Docetaxel treatment was administered every 3 weeks intravenously (IV) according to a D1=D22 protocol, at a standard dose of 75mg/m². Sotorasib was administered per os, at a standard dose of 960mg per day in 8 tablets of 120mg, every day at the same hour. Dose reductions were applied if needed. Sotorasib and docetaxel treatments were continued until progression or unacceptable adverse event.

Patients in the docetaxel group had clinical and biological evaluation before each treatment cycle. In the sotorasib group, a first clinical and biological evaluation was performed at 15 days of treatment, then every month.

Radiological assessments were performed every 3 cycles in the docetaxel group and every 3 months in the sotorasib group. They were based on a thoraco-abdomino-pelvic CT-scan (Computed tomography scan) and on a brain imaging. Treatment response was obtained using the Response Evaluation Criteria In Solid Tumor (RECIST) version 1.1 by investigators.

Primary and secondary endpoints

Primary endpoint was overall survival (OS), defined as the time from diagnosis until death from any cause. Data were censored at the last news date if no death occurred.

Among the secondary endpoints, progression-free survival (PFS) was defined as the time from beginning of treatment until disease progression or death from any cause. Data were also censored at the last news date if no disease progression or death occurred. We collected rate of partial response, complete response, progression or stable disease at discontinuation of treatment or at first assessment for each treatment groups.

Adverse effects were assessed according to Common Terminology of Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5. They were divided in two categories: grade 1 or 2 and grade 3 or 4.

Statistical analysis

Qualitative data were collected as numbers and percentages. Quantitative data with a non-normal distribution were described with median and interquartile range (IQR). Quantitative data with normal distribution were described with mean and standard deviation (SD).

The Kaplan-Meier method for analysis of censored data was used to estimate PFS and OS rates and the corresponding 95% confidence intervals (95%CI). A multivariate analysis using a Cox model including age and OMS performance status as covariates for confounding adjustment was performed to compare PFS and OS in the general population and derive the corresponding hazard ratio and 95%CI. Survival curves adjusted on confounding factors were drawn on the basis of the results of these Cox regression models. The p-value is significant at the 5% threshold. Confidence intervals are calculated at 95%.

We did not perform statistical analysis for subgroup analysis nor to compare the toxicities between the two groups due to small number of events resulting in poor power and in order to limit alpha inflation. Subgroup analysis was performed graphically on non-adjusted survival curves. Data were analyzed using the R software version 4.2.0 for Windows.

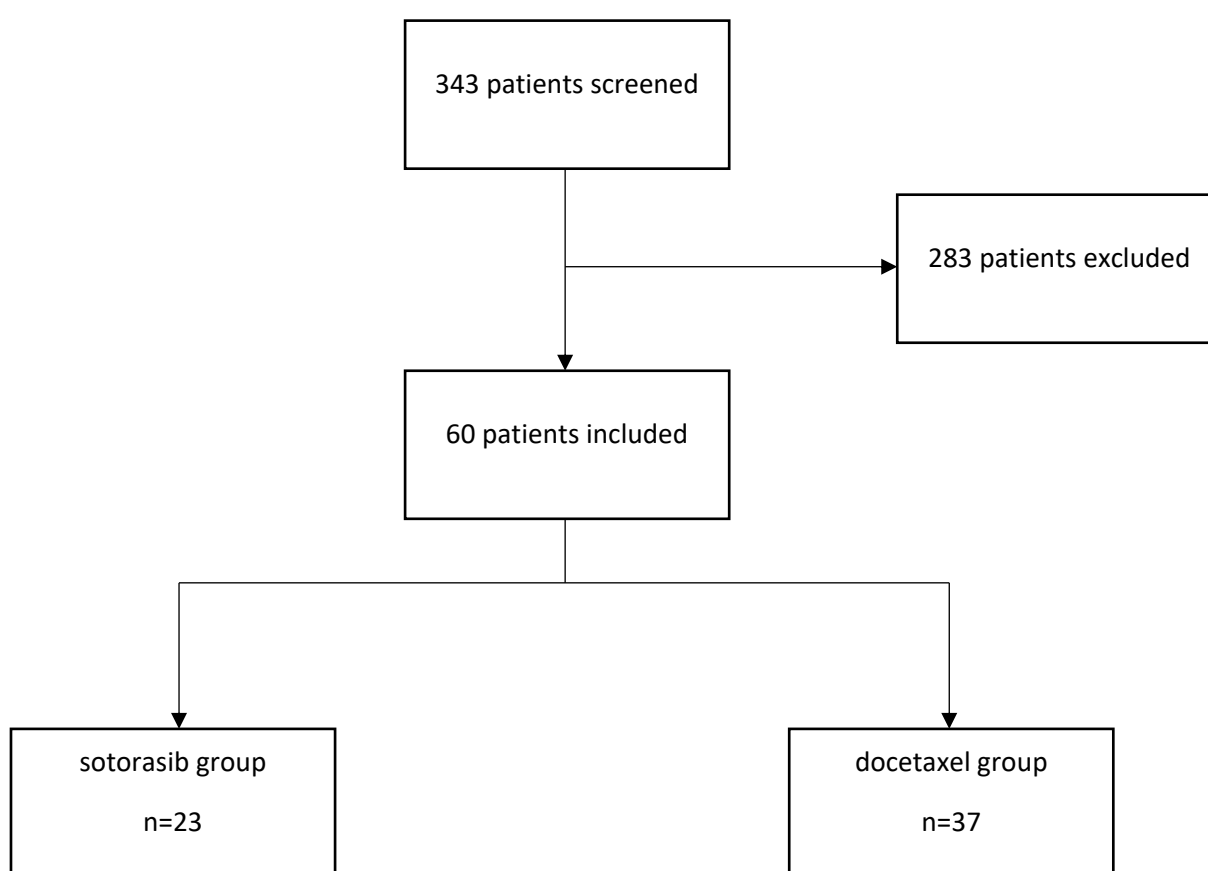
Results

Patients characteristics

Among 343 patients screened with a KRAS^{G12C} mutation, 60 patients were included. Patients who received treatments after first-line failure that did not include docetaxel

or sotorasib were not included. Patients receiving exclusive supportive care at diagnosis were also not included. After first-line failure, 37 patients (61.7%) were treated with docetaxel and 23 patients (38.3%) were treated with sotorasib (figure 1). one patient received docetaxel prior to receiving sotorasib and was included in the docetaxel group.

Figure 1 : Flow chart of study patients.



Patients characteristics are detailed in Table 1. There were more men included than women (58.3%). The average age was 61 years. 35% of patients were active smokers, 62% were former smokers. 52.2% of patients had an OMS status of 2 or 3 in the sotorasib group versus 16.2% of patients in the docetaxel group

58 patients (96.8%) were diagnosed with an adenocarcinoma, 1 patient with an undifferentiated carcinoma and 1 with a NOS (*Not Otherwise Specified*) NSCLC.

Prior lines of treatment were platinum based chemotherapy doublet and/or immunotherapy. Among patients treated with sotorasib, 52.2% received one prior line of treatment, and 47.8% received 2 or more prior lines of treatment. In the docetaxel group, 51.4% of patients received on prior line of treatment and 48.6% received 2 or more prior lines of treatment before receiving docetaxel. 8 patients (34.8%) received an association of platinum-based chemotherapy and immunotherapy in the sotorasib group, and 3 patients (8%) in the docetaxel group. In the sotorasib group, first-line treatment was immunotherapy alone for 7 patients (30.4%) and chemotherapy alone for 8 patients (34.8%). In prior lines of treatment, 5 patients (21.7%) received chemotherapy followed by immunotherapy, and 4 patients (17.4%) received immunotherapy before receiving chemotherapy. In the docetaxel group, first line-treatment was immunotherapy alone for 2 patients (5.4%), and chemotherapy alone for 30 patients (81%). In prior lines of treatment, 12 patients (32.4%) received chemotherapy followed by immunotherapy, and 1 patient (2.7%) received immunotherapy followed by chemotherapy. 2 patients (5.4%) had chemotherapy in association with Selumetinib followed by immunotherapy. 85% of patients had a metastatic disease at diagnosis. 56 patients (93.3%) had 2 or more metastatic sites before initiation of sotorasib or docetaxel. The main metastatic sites were the lungs (33 patients, 55%) and the brain (32 patients, 53.3%).

Table 1: Patients characteristics in overall population and in sotorasib and docetaxel groups.

	Overall population n=60	Sotorasib n=23	Docetaxel n=37
Age (mean $\pm$ SD)	61 $\pm$ 7.8	62 $\pm$ 8.6	60 $\pm$ 7.3
Male sexe	35 (58.3%)	10 (43.5%)	25 (67.6%)
Pack-year	35.15 $\pm$ 17.5	27.8 $\pm$ 15.2	38.7 $\pm$ 18.4
Smoking status			
Active smokers	21 (35%)	6 (26.1%)	15 (40.5%)
Former smokers	37 (61.7%)	15 (65.2%)	22 (59.5%)
Non smokers	1 (1.7%)	1 (4.3%)	0
Unkwown	1 (1.7%)	1 (4.3%)	0
TNM stage at diagnosis			
I	1 (1.7%)	0	1 (2.7%)
II	1 (1.7%)	0	1 (2.7%)
IIIa	5 (8.3%)	2 (8.7%)	3 (8.1%)
IIIc	2 (3.3%)	1 (4.3%)	1 (2.7%)
IV	50 (83.3%)	20 (87%)	30 (81.1%)
NA	1 (1.7%)	0	1 (2.7%)
Histology			
Adenocarcinoma	58 (96.8%)	22 (95.7%)	36 (97.3%)
Undifferenciated	1 (1.6%)	0	1 (2.7%)
NOS	1 (1.6%)	1 (4.3%)	0
Comutations	27 (45%)	13 (56.5%)	13 (35.1%)
TP 53	17 (28.3%)	6 (26.1%)	11 (29.7%)
STK11	11 (18.3%)	6 (26.1%)	5 (13.5%)
PIK3CA	1 (1.7%)	1 (4.3%)	0
MAP2K2	1 (1.7%)	1 (4.3%)	0
FGFR 1	1 (1.7%)	0	1 (2.7%)
CTNNB1	1 (1.7%)	1 (4.3%)	0
BRAF	1 (1.7%)	0	1
PTEN	1 (1.7%)	1 (4.3%)	1 (2.7%)
No other mutations	20 (33.3%)	9 (39.1%)	11 (29.7%)
Not reached	14 (23.3%)	1 (4.3%)	13 (35.1%)
Number of metastatic sites at beginning of treatment¹			
<2	4 (6.6%)	4 (17.4%)	1 (2.7%)
$\geq$ 2	56 (93.3%)	20 (87%)	36 (97.3%)

Metastatic sites at beginning of treatment¹

Brain	32 (53.3%)	10 (43.5%)	22 (59.5%)
Lung	34 (56.7%)	15 (65.2%)	19 (51.4%)
Pleural	13 (21.6%)	5 (21.7%)	8 (21.6%)
Bone	29 (48.3%)	12 (52.2%)	17 (45.9%)
Liver	12 (20%)	5 (21.7%)	7 (18.9%)
Adrenal gland	18 (30%)	3 (13%)	15 (40.5%)
Lymph node	42 (70%)	19 (82.6%)	23 (62.2%)

Line of treatment at beginning of treatment¹

Second line	31 (51.6%)	12 (52.2%)	19 (51.4%)
Third line	20 (33.4%)	9 (39.1%)	11 (29.7%)
Fourth line	9 (15%)	2 (8.7%)	7 (18.9%)

OMS status at beginning of treatment¹

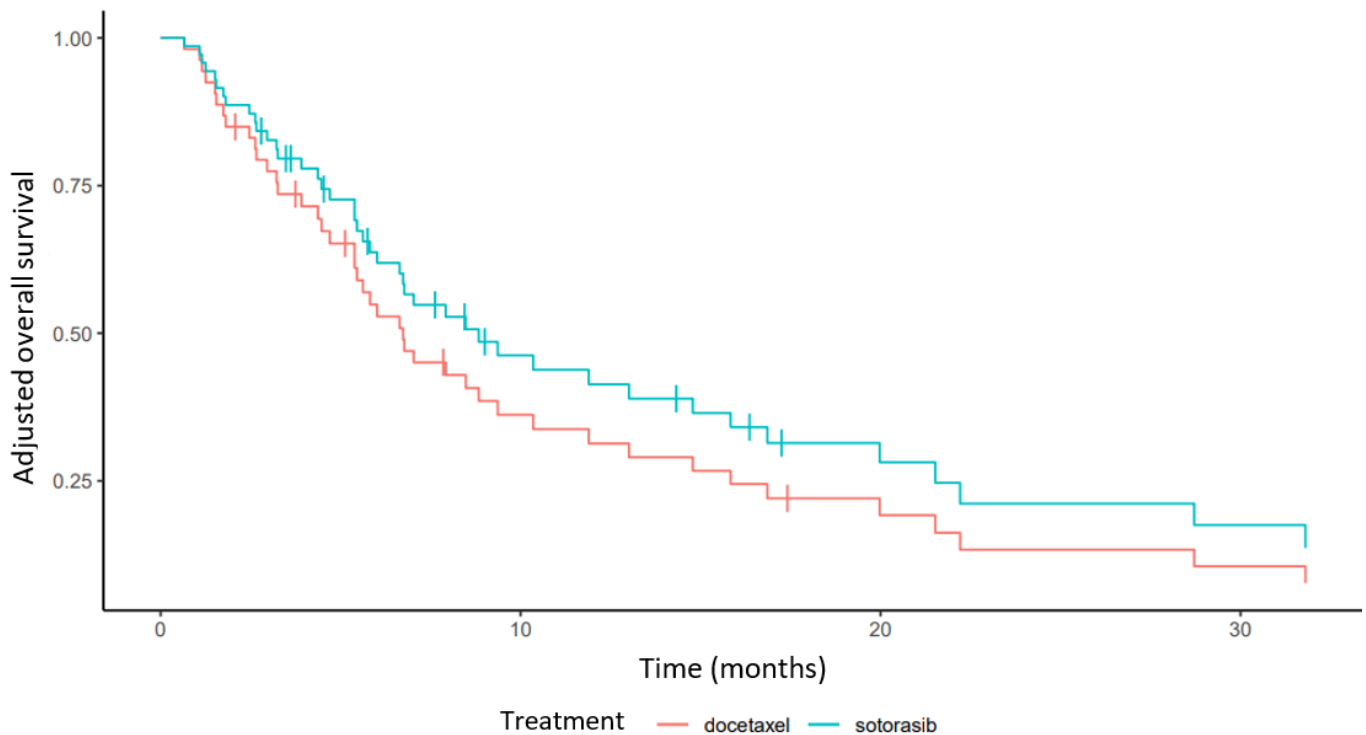
0 or 1	42 (70%)	11 (47.8%)	31 (83.8%)
2 or 3	18 (30%)	12 (52.2%)	6 (16.2%)

SD, standard deviation ; NOS, Not Otherwise Specified ; Pack-year, number of packs of cigarettes per day multiplied by the number of years ; ¹at beginning of treatment, at initiation of sotorasib or docetaxel treatment

Efficacy

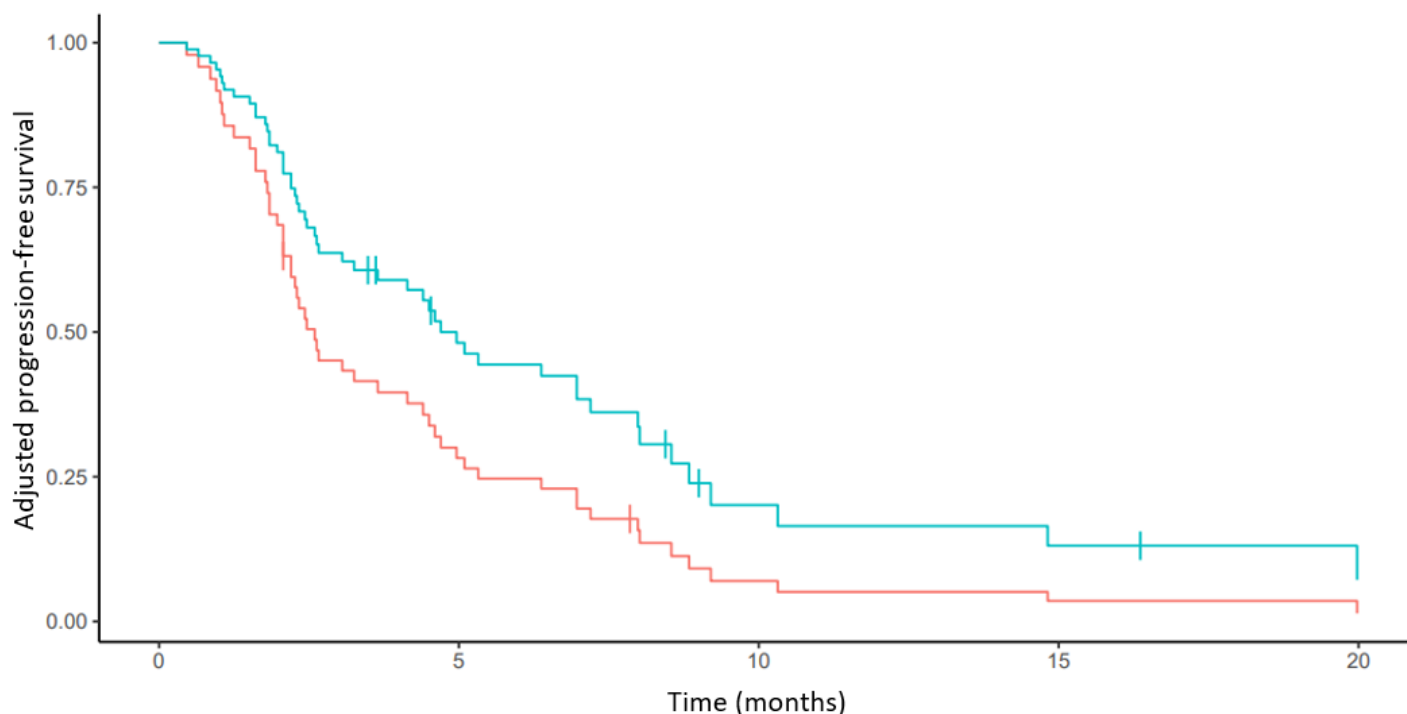
The median overall survival in the general population was 7.6 months (95%CI [3.75; 14.3]). The median overall survival in the sotorasib group was 8.84 months (95%CI [4.7; NR]) versus 6.7 months (95%CI [5.45; 13]) in the docetaxel group with HR=0.73 (95%CI [0.38;1.51], p=0.4) in adjusted analysis on age and OMS status (Figure 2). The 6-month survival rate in the sotorasib group was 62% (95%CI [44; 87%]) and 57% (95%CI [43; 76%]) in the docetaxel group.

Figure 2: Overall survival according to treatment groups adjusted on OMS status and age.



The median progression-free survival in the sotorasib group was 4.7 months (95%CI [2.2; NR]), versus 3.25 months (95%CI [2.43; 5.09]) in the docetaxel group, with HR=0.54 (95%CI [0.29; 1], p=0.05) adjusted on age and OMS status (Figure 3). The 6-month survival rate in sotorasib and docetaxel groups was 46% (95%CI [29; 73]) and 22% (95%CI [12; 41]) respectively.

Figure 3: Real-world progression-free survival according to treatment groups adjusted on OMS status and age.



Overall response rate in the sotorasib and docetaxel groups is described in Table 2.

In the sotorasib group, 9 patients (39.1%) had partial response, 3 patients (13%) had stable disease and 8 patients (34.8) had progressive disease at first radiological assessment. Data were missing for the remaining 3 patients (13%).

We observed a CNS progression for 4 patients (17.4%) in the sotorasib group and 7 patients (18.9%) in the docetaxel group. Sotorasib was continued despite progression in 3 patients (13%, 2 CNS progression and 1 bone and lymph node progression). The 2 patients who had a CNS progression had cerebral radiation. One of these patients was still receiving sotorasib at the time of the last update. After further progression, sotorasib was definitively stopped for the 2 other patients 9 and 4 months after the first radiological progression.

Table 2: Overall response according to treatment groups.

	Overall population	Sotorasib	Docetaxel
	n=60	n=23	n=37
Complete response	0	0	0
Partial response	3 (5%)	3 (13%)	0
Stability	6 (10%)	3 (13%)	3 (8.1%)
Progression	47 (78.3%)	16 (69.6%)	31 (83.8%)
Unknown	4 (6.7%)	1 (4.3%)	3 (8.1%)

Subgroups analysis

In the subgroup of patients with brain metastases during treatment, the median overall survival was 8.5 months (95%CI [4.4; NR]) in the sotorasib group, and 6.7 months (95%CI [3.25; NR]) in the docetaxel group. The median progression-free survival was 4.7 months (95%CI [1.9; NR]) and 3.3 months (95%CI [1.8; NR]) respectively (supplementary data figure 4 and 5).

Among patients OMS $\geq$ 2 at the beginning of treatment, median overall survival was 3.9 months (95%CI [1.74; NR]) in the sotorasib group versus 4.3 months (95%CI [2.96; NR]) in the docetaxel group. The median progression-free survival was 2.15 months (95%CI [1.25; NR]) in the sotorasib group and 2.37 months (95%CI [2.7; NR]) in the docetaxel group.

Comutations

TP53 comutation was found in 17 patients in the overall population. The second most detected comutation was STK11 (n=11, 18.3%) in the overall population. In the subgroup analysis of patients with TP53 comutation, the median OS was 11.8

months (95%CI [8.8; NR]) in the sotorasib group and 7.5 months (95%CI [5.8; 20]) in the docetaxel group. The median PFS was 7.2 months (95%CI 2.6; NA]) in the sotorasib group and 4.1 months (95%CI [2.46; 6.9]) in the docetaxel group.

In the subgroup analysis of patients with STK11 comutation, the median OS in the sotorasib group was 11.9 months (95%CI [4.7; NR]) and 6.7 months (95%CI [5.6; 13]) in the docetaxel group. The median PFS was respectively 4.7 months (95%CI [2.2; NR]) and 2.6 months (95%CI [2.27; 5.09]) in the sotorasib and docetaxel groups. The overall and progression-free survival curves for both comutations are available in supplementary data (figure 6 and 7).

Toxicity

Adverse events in each group are described in table 3. All grades adverse events occurred in 47 patients (78.3%). 15 patients (65.2%) treated with sotorasib and 32 patients (86.5%) treated with docetaxel had adverse events. The proportion of adverse events of grade 3 or more was 52.2% on sotorasib and 29.7% on docetaxel.

For patients treated with sotorasib, the most frequently adverse event of any grade was diarrhea for 14 patients (60.9%). Among them, 8 patients had grade 1 or 2 diarrhea (34.8%) and 6 patients had grade 3 or 4 diarrhea (26.1%). The second notable adverse event was asthenia, which occurred in 9 patients (39.1%). Among them, we collected 7 cases (30.4%) of grade 1 or 2 asthenia and 2 cases (8.7%) of grade 3 or 4 asthenia. 7 patients (30.4%) had grade 3 or 4 hepatic cytolysis.

For patients treated with docetaxel, asthenia was the main adverse event: we collected 12 cases (32.4%) of grade 1 or 2 asthenia and 11 cases (29.7%) of grade 3 or 4 asthenia. No hepatic cytolysis was reported.

Treatment was discontinued because of toxicity in 6 patients (26.1%) for patients treated with sotorasib and 5 patients (13.5%) for patients treated with docetaxel. In the sotorasib group, there were 3 discontinuations for grade 3 or 4 hepatic cytolysis, 2 for grade 3 or 4 diarrhea, and 1 for grade 3 or 4 cytolysis, diarrhea and anorexia. In the docetaxel group, there were one discontinuation for febrile neutropenia, one for altered general condition (grade 3 or 4 asthenia and anorexia), grade 3 or 4 diarrhea and vomiting, one for grade 3 or 4 anemia and febrile neutropenia, one for severe respiratory infection, and one for grade 3 or 4 asthenia and diarrhea.

Some patients required a dose reduction: 11 patients (47.8%) in the sotorasib group and 9 patients (24.3%) in the docetaxel group.

Table 3 : Description of main adverse events in docetaxel and sotorasib groups.

	Overall population n=60	Sotorasib n=23	Docetaxel n=37
Grade 1 or 2	37 (61.7%)	11 (47.8%)	26 (70.3%)
Asthenia	19 (31.7%)	7 (30.4%)	12 (32.4%)
Nausea	12 (20%)	3 (13%)	9 (24.3%)
Diarrhea	17 (28.3%)	8 (34.8%)	9 (24.3%)
Anemia	7 (11.7%)	1 (4.3%)	6 (16.2%)
Anorexia	12 (20%)	2 (8.7%)	10 (27%)
Grade 3 or 4	32 (53.3%)	12 (52.2%)	20 (54.1%)
Asthenia	13 (21.7%)	2 (8.7%)	11 (29.7%)
Diarrhea	9 (15%)	6 (26.1%)	3 (8.1%)
Anorexia	11 (18.3%)	2 (8.7%)	9 (24.3%)
Cytolysis	7 (11.7%)	7 (30.4%)	0

Discussion

This retrospective multicenter study included 60 patients (23 patients in sotorasib group and 37 patients in docetaxel group). The median OS was 8.8 months in the sotorasib group and 6.7 months in the docetaxel group. The median PFS in both groups was respectively 4.7 and 3.25 months. According to adjusted overall survival analysis (Figure 2), there was no statistically significant difference on OS (HR=0.73, 95%CI [0.38; 1.51], p=0.4). Sotorasib appears to improve progression-free survival, with an HR adjusted on age and OMS at the limit of significance: HR=0.54 (95%CI [0.29; 1], p=0.05) (figure 3). Adverse events were more frequent in the docetaxel group than in the sotorasib group (86.5% versus 35.2%).

On the other hand, the multicenter, randomized phase III *Codebreak 200* trial compared the efficacy and safety of sotorasib versus docetaxel in the treatment of advanced KRAS G12C-mutated NSCLC after failure of first line of treatment [34]. This trial included 345 patients, 171 in sotorasib group and 174 in docetaxel group. The median follow-up time was 17.7 months (IQR [16.4; 20.1]). This trial showed a significant increase of PFS, a better overall response, a faster time to response and longer duration of response in the sotorasib group compared to the docetaxel group. The median PFS in sotorasib group in *Codebreak 200* is higher than in our study : 5.6 months (95%CI [4.3; 7.8]) and 4.7 months (95%CI [2.2; NR]) respectively [34]. No statistically significant difference was found for overall survival between the two groups (HR=1.01, 95%CI [0.77; 1.33]) in *Codebreak 200*. The median overall survival was higher in *Codebreak 200* than in our study: 10.6 months (95%CI [8.9; 14.0]) versus 8.84 months (95%CI [4.7; NR]).

The interest of our study is to provide real-life data. Indeed, the inclusion and exclusion criteria of the phase III *Codebreak 200* trial significantly restrict the population included. For example, patients had to have an ECOG $\leq$ 1 status (Eastern Cooperative Oncology Group). The overall population was in poorer general condition in our study as 30% of patients had an OMS status of 2 or more. Included patients in *Codebreak 200* had no active CNS metastasis, whereas 53.3% of our population had CNS metastasis. There were more patients in third line or more at the beginning of the *Codebreak 200* trial than in our study (48% and 55% respectively). It is possible that patients included in *Codebreak 200* had a better general condition from the beginning of the disease and were therefore more capable of reaching a third line of treatment or more [34]. These criteria excluded a large number of patients from the trial. Our less restrictive criteria allowed us to obtain a more representative population of patients treated with docetaxel and sotorasib in second-line treatment of KRAS^{G12C}-mutated advanced NSCLC. Real-life data are important in deciding to initiate sotorasib in routine practice. Nevertheless, the less strict selection criteria of the patients in sotorasib group in our study may explain their increased weakness at beginning of treatment associated with the resulting increased toxicity. Following treatment, patients have a deteriorated general condition that reduces the possibility of introducing a new line of treatment at progression. This hypothesis may explain the poorer OS results in our study than in *Codebreak 200*. So, clinical trials provide robust results of efficacy and tolerance, but real-life studies are useful to validate these results on patients encountered in routine clinical practice. The complementarity of these two approaches is necessary to modify our current clinical practices.

Overall survival data for docetaxel group in *Codebreak 200* are better than in the two studies that proved efficacy of docetaxel. The median OS was 11.3 months (95%CI [9.0; 14.9]) in the docetaxel group [34]. In comparison, the median OS was 7 months in the docetaxel group (95%CI [5.5; 9]) in the *Shepherd et al*, study that compared docetaxel with exclusive supportive care in treatment of advanced NSCLC [14]. In the *Fossella et al*, study, the median OS was 5.7 months in the doxetaxel group in comparison with the vinorelbine or ifosfamide (V/I) group [16]. The median overall survival in our study was 6.7 months (95%CI [5.45; 13]). It's is similar to the median OS found in the *Shepherd et al*, study but better than in the *Fossella et al*, study. The better survival results found in *Codebreak 200* as in our study compared to the study of *Fossella et al*, may give us to think about the evolution of our practices. Indeed, patients treated with docetaxel may be better selected at the beginning of treatment, with a more attentive and precise look at their clinical and biological status. At the same time, the concept of supportive care has evolved and is increasingly well understood in recent years. In addition, the arrival of immunotherapy in advanced NSCLC treatment alone or combined with chemotherapy has improved survival and treatment tolerance for patients [41,42]. As a result, patients have a better general condition at the beginning of treatment and benefit from better management of their symptoms. These points could explain the improved overall survival of patients in our study and in *Codebreak 200*.

KRAS mutation and other mutations such as EGFR and ALK are mutually exclusive [43]. Nevertheless, some non-oncogenic mutations are associated in 53% of cases [44]. The most frequently comutations are the TP53 (Tumor protein 53) mutation in 39% to 42% of cases, the STK11 (Serine/threonine kinase 11) mutation (20%-29%), the KEAP1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) mutation (13%-27%), the ATM

(ataxia telangiectasia mutated) mutation (13%), MET (15.4%) and ERBB2 (HER2) (13.8%) mutations [44,45]. These mutations may have a prognostic value in the survival of patients with advanced NSCLC with KRAS G12C mutation [46]. For example, the combination of both STK11 and KEAP1 mutations appears to have a statistically significant negative impact on OS in metastatic NSCLC with KRAS^{G12C} mutation [47]. In metastatic NSCLC with KRAS mutation, a TP53 mutation does not appear to have a significant impact on overall survival [21]. The effect of these mutations on the efficacy of sotorasib remains to be defined. In our study, the presence of a TP53 mutation was associated with improved OS and PFS in the subgroup of patients treated with sotorasib. Median OS seems to be higher in the subgroup of patients with STK11 mutation treated with sotorasib than in the overall sotorasib group : 11.9 months and 8.8 month respectively. There is no trend for a difference in median progression-free survival (4.7 months and 2.6 months in the STK11 populations treated with sotorasib and docetaxel, respectively, and 4.7 months and 3.25 months in the overall populations treated with sotorasib and docetaxel respectively).

Then, *Codebreak 200* reported fewer grade 3 or higher adverse events in the sotorasib group than in the docetaxel group (56 patients [33%] vs 61 patients [40%]). The main grade 3 or higher adverse events were diarrhea (20 patients, 12%), ALT (alanine aminotransferase) increase (13 patients, 8%) and AST (Aspartate aminotransferase) increase (9 patients, 5%). In *Codebreak 200*, all-grade treatment-related adverse events occurred in 70% of patients in the sotorasib group, compared with 65.2% in the sotorasib group of our study. Diarrhea was the most common all-grade adverse event in the sotorasib group in *Codebreak 200*, as in our study.[34] Nevertheless, unlike *Codebreak 200*, the strict imputability of the treatment

concerning the adverse effects found in our study is not specified. In our study, the higher proportion of grade 1 or 2 adverse events in the docetaxel group compared to the sotorasib group (70.3% versus 47.8%) could be explained by the poorer general condition of the patients at the beginning of treatment in the sotorasib group than those in docetaxel group. This weakness could lead to poorer tolerance of the treatment and to increased toxicity.

In addition, other molecules targeting the KRAS^{G12C} mutation are currently being studied. Adagrasib (MRTX849) is a molecule with the same mechanism of action as Sotorasib. Phase I/II study has evaluated the efficacy and safety of adagrasib in patients treated for solid tumors with KRAS^{G12C} mutations (*KRYSTAL-1*) [48]. At the recommended dose of 600mg twice daily, the median PFS of patients treated for NSCLC was 11.1 months (95%CI [3.1; NR]). The 6-months overall survival rate was 73.3% (95%CI [43.6; 89.1]). The most common all-grade adverse events at 600mg twice daily were diarrhea and nausea. The main grade 3 or 4 adverse event was asthenia. Adagrasib showed a high oral bioavailability, a long estimated half-life in humans (approximately 24 hours), a proper tissue distribution, and ability to penetrate the central nervous system [48]. Following the results of *KRYSTAL-1*, a phase III trial (*KRYSTAL-12*) has compared adagrasib to docetaxel in the treatment of KRAS^{G12C}-mutated NSCLC after a first-line therapy [49]. Other ongoing studies are designed to evaluate the efficacy of adagrasib in combination with other molecules and in other organ sites (for example *KRYSTAL-14* in combination with BI 1701963 in lung and colon tumors, NCT04975256)

In parallel with the emergence of therapies targeting the KRAS^{G12C}, many mechanisms of resistance against targeting KRAS^{G12C} mutated cells are discovered. On the one hand, cells can acquire intrinsic resistance through decreased

dependence on the MAP kinase and the PI3K/AKT/mTORC1 signaling pathways [50]. On the other hand, acquired resistances can also occur via mutations in MEK, NRAS, BRAF, MAP2K1 and RET, or fusions involving ALK, RET, BRAF, RAF1 or FGFR3 [44,51]. Resistances directly related to KRAS^{G12C} inhibitors are also described. Indeed, following inhibition of KRAS^{G12C}, tyrosine kinase receptor (TKR)-mediated feedback can lead to a reactivation of the independence of the MAP kinase pathway. New mutated KRAS^{G12C} cells may also be produced as a result of the decrease in the MAP kinase pathway caused by KRAS^{G12C} inhibitors [50]. The hypothesis is that these acquired mutations could be present from the beginning of the treatment, and be selected under the pressure of the KRAS^{G12C} inhibitors [52].

In order to improve the efficacy of KRAS^{G12C} inhibitors and to circumvent mechanisms of resistance, ongoing studies evaluate treatments targeting several pathways. For exemple, the Phase I/II *KRYSTAL-2* study is investigating the combination of the SHP2 inhibitor TNO155 and adagrasib (NCT04330664). TNO155 is an inhibitor of SHP2 (*Src homology phosphatase 2*), which is a phosphatase involved in the RAS pathway [50]. The phase Ib/II *Codebreak 101* trial evaluates the combination of sotorasib with other molecules in patients with advanced KRAS^{G12C} mutated solid tumors, such as immunotherapy (pembrolizumab and atezolizumab), targeted therapies (afatinib, trametinib), chemotherapy (FOLFIRI, FOLFOX) and even TNO155. (NCT04185883).

However, our study has some limitations. The small number of patients included in our study led to a lack of statistical power. We seem to observe an advantage for sotorasib for overall survival with a non-statistically significant HR. Similarly, we found an advantage for PFS in the sotorasib group with a *p-value* this time at the limit of statistical significance. For these reasons, no statistical analysis was performed for

adverse events. In order to unmask potential statistically significant results, a larger number of patients and a longer follow-up would be needed. In addition, the retrospective design of this study implies missing data. Despite the multicenter design of our study, a selection bias may persist. For example, patients included in the sotorasib group had a poorer general condition than in the docetaxel group (52.2% of patients with an OMS status of 2 or 3 in the sotorasib group and 16.2% of patients in the docetaxel group). This bias may have had a significant impact on toxicity results, and may have contributed to the greater severity of adverse events in the sotorasib group compared to the docetaxel group. Indeed, we did not exhaustively include all patients with advanced NSCLC KRAS^{G12C} mutated in the north of France. Confounding bias are possible due to the absence of randomization.

In conclusion, this multicenter study appears to show similar results to the phase III *Codebreak 200* trial regarding the efficacy and safety of sotorasib in the treatment of patients with advanced NSCLC KRAS^{G12C} mutated. These results confirm the place of sotorasib in the therapeutic strategy of advanced NSCLC. Nevertheless, additional real-life studies with more patients, longer follow-up and randomized designs are required to confirm these results.

III. DISCUSSION

Dans cette étude multicentrique rétrospective, 60 patients ont été inclus, 23 patients dans le groupe sotorasib et 37 patients dans le groupe docétaxel. La médiane de survie globale était de 8,8 mois dans le groupe sotorasib contre 6,7 mois dans le groupe docétaxel. La médiane de survie sans progression dans les groupes sotorasib et docétaxel étaient respectivement de 4,7 mois et 3,25 mois. Selon les courbes de survie globale ajustées sur l'âge et le statut OMS (Figure 2), le traitement par sotorasib semble apporter une meilleure survie globale que le docétaxel (HR=0,73, IC95% [0,38;1,51], p=0,4) sans atteindre toutefois de différence statistiquement significative. Il en est de même pour les courbes de survie sans progression ajustées sur l'âge et le statut OMS (figure 3), avec un avantage pour le sotorasib : HR=0,54 (IC95% [0,29; 1], p=0,05). De plus, on observe la survenue plus fréquente d'effets indésirables dans le groupe docétaxel que dans le groupe sotorasib (86,5% et 35,2% respectivement).

Le choix du docétaxel comme groupe parallèle au groupe sotorasib est basé sur deux études qui ont démontré l'efficacité du docétaxel dans le traitement du CBNPC métastatique au-delà d'une première ligne de traitement par doublet de chimiothérapie à base de sel de platine. L'étude multicentrique et randomisée de *Shepherd et al* s'est intéressée à la survie des patients atteints d'un CBNPC métastatique traités par docétaxel en comparaison aux soins de support exclusifs (SSE) [14]. 100 patients ont été randomisés dans le groupe SSE, et 104 patients dans le groupe docétaxel. Dans le groupe docétaxel, 49 patients ont reçu la dose de 100mg/m², et 55 patients ont reçu la dose de 75mg/m². La durée médiane de survie globale était de 7 mois dans le groupe docétaxel (IC95% [5,5; 9]) contre 4,6 mois

(IC95% [3,7; 6]) dans le groupe SSE avec une différence statistiquement significative ($p=0,047$). On observe une durée médiane de survie globale de 6,7 mois (IC95% [5,45; 13]) dans le groupe docétaxel. Le principal effet indésirable tous grades confondus retrouvé dans le groupe docétaxel 75mg/m² était la fièvre sans infection (61,8%) [14]. D'autre part, l'étude de *Fossella et al* s'est intéressée notamment à la survie des patients atteints d'un CBNPC métastatique traités par docétaxel comparativement aux patients traités par vinorelbine ou ifosfamide (V/I) après échec d'une première ligne de chimiothérapie [16]. Cette étude multicentrique randomisée a inclus 373 patients de 23 centres différents. 125 patients ont été randomisés dans un groupe docétaxel et ont reçu la dose de 75mg/m² toutes les 3 semaines, 125 patients ont reçu la dose de 100mg/m², et 123 patients ont été randomisés dans un groupe vinorelbine ou ifosfamide (89 patients ont reçu de la vinorelbine et 34 de l'ifosfamide). La survie sans progression à 26 semaines était de 17% dans le groupe docétaxel 75mg/m² et de 19% dans le groupe docétaxel 100mg/m², et de 8% dans le groupe V/I avec une différence statistiquement significative ($p=0,031$ pour le groupe docétaxel 75mg/m² et $p=0,005$ pour la combinaison des deux groupes docétaxel). Les médianes de survie globale et les taux de survie globale à 6 mois étaient identiques entre les 3 groupes. La médiane de survie globale pour le groupe docétaxel 75mg/m² était de 5,7 mois. De plus, on observe un taux de survie globale à 1 an plus élevé dans le groupe docétaxel que dans le groupe V/I (32% vs 19%), avec une différence statistiquement significative ($p=0,025$). Concernant les effets indésirables, il n'y avait pas plus d'évènements non hématologiques dans les groupes docétaxel que dans le groupe contrôle [16].

D'autre part, l'étude randomisée de phase III *Codebreak 200* a comparé l'efficacité et la sécurité du sotorasib par rapport au docétaxel dans le traitement des CBNPC métastatiques avec mutation KRAS^{G12C} ayant déjà reçu une ligne de traitement [34]. Cette étude a inclus 345 patients, 171 patients dans le groupe sotorasib et 174 dans le groupe docétaxel. La durée médiane de suivi était de 17,7 mois (EIQ [16,4; 20,1]). On observe une augmentation statistiquement significative de la durée médiane de survie sans progression dans le groupe sotorasib par rapport au groupe docétaxel : 5,6 mois (IC95% [4,3; 7,8]) et 4,5 mois (IC95% [3,0; 5,7]) respectivement (HR=0,66 [0,51; 0,86]; p=0,0017). La durée médiane de survie sans progression dans le groupe sotorasib était de 5,6 mois (IC 95% [4,3; 7,8]). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée en termes de survie globale entre les deux groupes (HR=1,01 IC95% [0,77; 1,33]).

On constate de meilleurs résultats de médianes de survie dans l'étude *Codebreak 200* et dans notre étude que dans les études de *Shepherd et al*, et *Fossella et al*. Dans le groupe docétaxel, la médiane de survie globale est meilleure dans *Codebreak 200* que dans les études de *Shepherd et al*, et *Fossella et al*, : respectivement 11,3 mois (IC 95% [9,0 ; 14,9]) contre 7 mois (IC95% [5,5; 9]) et 5,7 mois. La médiane de survie globale est également meilleure dans notre étude que dans l'étude de Fossella (6,7 mois et 5,7 mois respectivement).

Les meilleurs résultats de survie retrouvés dans l'étude *Codebreak 200* ainsi que dans notre étude par rapport à l'étude de *Fossella et al*, peuvent nous apporter des axes de réflexion sur l'évolution de nos pratiques. En effet, les patients pour lesquels on débute le docétaxel sont peut-être mieux sélectionnés en début de traitement, avec un regard plus attentif et plus précis porté sur leur état clinique et biologique. En parallèle, la notion de soins de support a évolué et est de mieux en mieux

appréhendée au cours de ces dernières années. Les patients ont donc un meilleur état général en début de traitement et bénéficient d'une meilleure prise en charge de leurs symptômes. De plus, l'augmentation des possibilités thérapeutiques dans le traitement du CBNPC métastatique permet aux patients de bénéficier de plus de lignes de traitements adaptés à leur état général, ce qui peut améliorer leur survie. L'arrivée de l'immunothérapie dans le paysage thérapeutique des CBNPC métastatiques peut aussi expliquer que les patients aient de meilleurs résultats de survie sous docétaxel qu'auparavant. L'immunothérapie est mieux tolérée sur le plan des effets indésirables et peut présenter un effet persistant dans le temps après l'arrêt du traitement. Cette effet pourrait améliorer la survie des patients sous docétaxel [53]. Ces points peuvent expliquer l'amélioration de la survie globale des patients de notre étude et de *Codebreak 200* par rapport aux patients des études de *Shepherd et al*, et *Fossella et al*.

L'intérêt de notre étude est d'apporter des données de vie réelle. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude de phase III *Codebreak 200* restreignent de manière importante la population incluse. Par exemple, les patients devaient avoir un statut ECOG $\leq$ 1, alors que 30% des patients de notre étude avaient un statut OMS $\geq$ 2. Les patients inclus dans *Codebreak 200* ne devaient pas avoir de métastases cérébrales actives, tandis que 53,3% des patients inclus dans notre étude avaient des métastases cérébrales. Il y avait plus de patients en 3^{ème} ligne de traitement ou plus à l'initiation de notre étude que dans *Codebreak 200* (55% et 48% respectivement) [34]. C'est pourquoi le caractère moins restrictif de nos critères d'inclusion et d'exclusion permet à notre étude d'obtenir une population plus représentative des patients traités par docétaxel et sotorasib en deuxième ligne de traitement d'un CBNPC métastatique avec mutation KRAS^{G12C}. Cette population plus

représentative permet d'obtenir des données en vie réelle importantes dans la prise de décision d'instaurer ou non un traitement par sotorasib en pratique courante. Néanmoins, les critères de sélection moins drastiques des patients sous sotorasib dans notre étude peuvent expliquer leur fragilité de départ accrue associée à la majoration de toxicité qui en résulte. Suite au traitement, les patients ont un état général détérioré, ce qui diminue les possibilités d'introduction d'une nouvelle ligne de traitement à progression. Cette hypothèse peut expliquer les résultats de survie globale moins bons dans notre étude que dans *Codebreak 200*. Ainsi, les essais cliniques permettent d'obtenir des résultats d'efficacité et de tolérance fiables et robustes, avec suffisamment de puissance pour être validés sur le plan théorique. Néanmoins, les études de vie réelle permettent de valider leur application à des populations rencontrées en pratique médicale courante. Ces deux approches sont donc complémentaires. D'autre part, il serait intéressant d'étudier le sotorasib dans certaines catégories plus précises de populations. Par exemple, les patients de notre étude et ceux de *Codebreak 200* étaient plutôt jeunes. La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 61 ans, elle était de 64 ans dans *Codebreak 200*. Des essais cliniques centrés sur des populations plus âgées et validés par des études de vie réelle pourraient permettre d'étudier l'efficacité et surtout la tolérance du sotorasib chez les patients plus âgés que l'on rencontre également en pratique courante.

D'autre part, dans l'étude *Codebreak 200*, la médiane de survie sans progression dans le groupe sotorasib est plus élevée que celle retrouvée dans notre étude : 5,6 mois (IC95% [4,3; 7,8]) contre 4,7 mois (IC95% [2,2; NA]). La médiane de survie globale est également plus élevée dans l'étude *Codebreak 200* que dans notre étude : 10,6 mois (IC95% [8,9; 14,0]) contre 8,8 mois (IC95% [4,7; NA]). Nos résultats de

survie semblent se rapprocher de ceux retrouvés dans *Codebreak 200*, mais notre étude ne permet pas de conclure à une efficacité du sotorasib en vie réelle avec une absence de résultats statistiquement significatifs. Le design de notre étude, offrant peu de patients et donc trop peu de puissance, peut expliquer l'impossibilité de conclure à une positivité des résultats. De plus, les conditions de vie réelles de notre étude s'écartent des conditions de réalisation de l'essai *Codebreak 200* et peuvent expliquer également les différences de résultats entre notre étude et *Codebreak 200*.

Concernant les effets indésirables, l'étude *Codebreak 200* rapporte moins d'effets indésirables de grade ≥ 3 dans le groupe sotorasib que dans le groupe docétaxel (56 patients [33%] dans le groupe sotorasib *versus* 61 patients [40%] dans le groupe docétaxel). Dans notre étude, la proportion d'effets indésirables de grade ≥ 3 entre les deux groupes est similaire (12 patients [52,2%] dans le groupe sotorasib contre 20 patients [54,1%] dans le groupe docétaxel). Des effets indésirables tous grades confondus liés au traitement sont survenus chez 70% des patients du groupe sotorasib dans l'étude *Codebreak 200*, contre 65,2% du groupe sotorasib de notre étude. La diarrhée était le principal effet indésirable tous grades confondus du groupe sotorasib retrouvé dans *Codebreak 200*, comme dans notre étude [34]. Dans l'étude *Codebreak 200*, les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus retrouvés dans le groupe sotorasib étaient la diarrhée (20 patients, 12%) et l'augmentation des ALAT (Alanine Aminotransférase) (13 patients, 8%) et des ASAT (Aspartate Aminotransférase) (9 patients, 5%). La survenue de cytolysé hépatique et de diarrhée est similaire dans notre étude et dans *Codebreak 200* (respectivement 30,4% [7 patients] et 26,1% [6 patients]). Il y a eu plus de nécessité de réductions de dose de sotorasib dans notre étude que dans l'étude *Codebreak 200* (respectivement 47,8% [11 patients] et 15% [26 patients]) ainsi que plus d'arrêts de

traitement pour effet indésirable grave : 26,1% (6 patients) dans notre étude contre 10% (16 patients) dans l'étude *Codebreak 200*. La cytolyse hépatique était la principale cause d'arrêt de traitement sous sotorasib [34]. L'étude de *Chou et al*, a étudié la survenue d'effets indésirables chez les patients ayant reçu de l'immunothérapie comme dernière ligne de traitement avant l'introduction du sotorasib, comparativement aux patients ayant reçu de l'immunothérapie non immédiatement avant l'introduction du sotorasib. Il existait plus d'effets indésirables de grade ≥ 3 dans le groupe ayant reçu de l'immunothérapie comme ligne précédant le sotorasib que dans le groupe ayant reçu l'immunothérapie non immédiatement avant le sotorasib (23,5% et 6,86% respectivement, $p < 0.05$). Les effets indésirables de grade ≥ 3 étaient principalement des toxicités hépatiques, avec une augmentation statistiquement significative de l'élévation des gamma GT et des ALAT ($p < 0.05$) dans le groupe ayant reçu de l'immunothérapie comme toute dernière ligne de traitement avant le sotorasib [54]. Dans notre étude, 91% des patients ont reçu de l'immunothérapie avant l'introduction du sotorasib. 15 patients (71,4%) l'ont reçu en dernière ligne de traitement avant l'introduction du sotorasib, et 6 patients (28,6%) ont reçu de l'immunothérapie non immédiatement avant de recevoir le sotorasib. On observe la survenue d'une cytolyse hépatique de grade ≥ 3 chez 5 patients (33,3%) dans le groupe ayant reçu de l'immunothérapie comme dernière ligne précédant le sotorasib, mais aucune dans le groupe n'ayant pas reçu d'immunothérapie immédiatement avant le sotorasib. Bien que nos effectifs soient faibles, cette tendance conforte les résultats constatés dans l'étude de *Chou et al*.

Néanmoins, à la différence de *Codebreak 200*, les effets indésirables retrouvés dans notre étude sont simplement constatés et n'ont pas de lien certain établi avec le traitement mis en place. L'imputabilité stricte du traitement n'est donc pas prouvée.

Les différences observées concernant les effets indésirables entre notre étude et *Codebreak 200* peuvent être expliquées par les conditions de vie réelle de notre étude. Les patients de notre étude avaient un état général plus fragile que dans *Codebreak 200* (52,2% de patients avec un statut OMS ≥ 2), ils étaient plus souvent en 3^{ème} ligne de traitement et au-delà (55% contre 48% dans *Codebreak 200*). Ces points peuvent expliquer la survenue accrue d'arrêts de traitement pour effet indésirable grave et de réductions de dose dans notre étude en comparaison à *Codebreak 200*. Dans notre étude, la proportion plus importante d'effets indésirables de grade 1 ou 2 dans le groupe docétaxel par rapport au groupe sotorasib (70,3% et 47,8% respectivement) pourrait être expliquée par le fait que les patients inclus dans le groupe sotorasib avaient un état général moins bon en début de traitement que ceux du groupe docétaxel (52,2% d'OMS ≥ 2 dans le groupe sotorasib, 16,2% dans le groupe docétaxel). Cette fragilité a pu entraîner une moins bonne tolérance du traitement et donc une toxicité accrue et d'une gravité rapidement plus importante. Les effets indésirables de grade 1 ou 2 ont peut-être été moins bien collectés dans le groupe sotorasib que dans le groupe docétaxel.

Par ailleurs, notre étude présente certaines limites. Le faible nombre de patients inclus dans notre étude a entraîné un manque de puissance statistique et n'a notamment pas permis de réaliser plus d'analyses de sous-groupes. On semble observer un avantage pour le sotorasib en termes de survie globale avec néanmoins un HR (*Hazard Ratio*) non statistiquement significatif (HR=0,73, IC95% [0,38; 1,51], $p=0,4$ ajusté sur l'âge et le statut OMS). De même pour la survie sans progression avec une analyse ajustée sur l'âge et le statut OMS, un avantage en faveur du sotorasib semble apparaître avec une *p-value* cette fois-ci à la limite de la significativité statistique : HR=0,54 (IC95% [0,29; 1], $p=0,05$). Cette impression de

bénéfice aurait peut-être pu être confirmée avec une puissance statistique plus importante. Pour ces mêmes raisons, aucune analyse statistique n'a été réalisée pour les effets indésirables. Afin de pouvoir démasquer de potentiels résultats statistiquement significatifs, il faudrait un plus grand nombre de patients inclus et également un suivi plus long. De plus, le caractère rétrospectif de cette étude implique des données manquantes. Malgré le caractère multicentrique de notre étude, un biais de sélection peut persister. En effet, nous n'avons pas inclus de manière exhaustive tous les patients de la région Hauts de France présentant un CBNPC métastatique avec mutation KRAS^{G12C}. L'inclusion a été limitée à 9 centres pour des questions de faisabilité du recueil de données. Le caractère non randomisé de notre étude laisse également la possibilité de biais de confusion. L'absence de relecture centralisée des données a pu influencer les résultats de survie globale et sans progression, ainsi que les données concernant les effets indésirables. De plus, le fait d'inclure uniquement des patients ayant reçu du docétaxel en parallèle du groupe des patients ayant reçu du sotorasib a diminué drastiquement le nombre d'inclusions possibles. Néanmoins, ce choix a permis d'obtenir un équivalent de groupe « contrôle » à celui du sotorasib, en accord avec le traitement de référence donné en 2^{ème} ligne et au-delà chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique. Ce groupe contrôle a pu permettre de tenir compte de l'évolution de nos pratiques et de son retentissement sur l'efficacité des thérapeutiques actuelles et notamment l'amélioration de la survie sous docétaxel. Le choix de ne pas inclure dans le groupe sotorasib les patients qui avaient reçu du docétaxel antérieurement a été fait afin de limiter le biais de confusion, et ainsi éviter une quelconque influence de l'effet du docétaxel sur la survie des patients traités par sotorasib.

Les résultats constatés dans notre étude sont donc encourageants concernant le sotorasib appliqué à une population de « vraie vie », mais ne sont néanmoins pas suffisants. Il serait nécessaire d'avoir d'autres études réalisées avec des données de vie réelle, avec cette fois-ci plus de patients, un suivi plus long et plus précis, afin d'avoir la robustesse nécessaire à l'obtention de résultats significatifs.

D'autre part, la mutation KRAS et d'autres mutations telles que EGFR et ALK sont mutuellement exclusives [43]. Néanmoins, certaines mutations non oncogéniques y sont associées dans 53% des cas [44]. Les comutations les plus fréquemment retrouvées sont la mutation TP53 (*Tumor protein 53*) dans 39% à 42% des cas, puis la mutation STK11 (*Serine/threonine kinase 11*) (20%-29%), la mutation KEAP1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*) (13%-27%) et les mutations ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) (13%), MET (*mesenchymal-to-epithelial transition*) (15.4%) et ERBB2 (13.8%) [44,45]. Ces comutations peuvent avoir une valeur pronostique dans la survie des patients atteints d'un CBNPC métastatique avec mutation KRAS^{G12C} [46]. Par exemple, l'association des deux comutations STK11 et KEAP1 semble avoir un impact négatif statistiquement significatif sur la survie globale dans les CBNPC métastatiques avec mutation KRAS^{G12C} [47]. Chez les CBNPC métastatiques avec mutation KRAS, la présence d'une comutation TP53 ne semble pas avoir d'impact significatif sur la survie globale [21]. L'effet de la présence de ces comutations sur l'efficacité du sotorasib reste à définir [55]. En revanche, l'étude *KRYSTAL-1* a montré que l'adagrasib était plus efficace lorsqu'une mutation STK11 était associée à la mutation KRAS^{G12C}, ce qui n'est pas le cas avec les comutations KEAP1 et TP53 [56]. L'adagrasib recruterait des lymphocytes T dans la tumeur, ce qui supprimerait l'effet inhibiteur qu'a la mutation STK11 sur la réponse immunitaire [57].

Dans notre étude, la présence d'une comutation TP53 semble améliorer les médianes de survie globale et sans progression dans le sous-groupe des patients sous sotorasib par rapport à la population générale traitée par sotorasib : respectivement 11,8 mois contre 8,84 mois pour les médianes de survie globale et 7,2 mois contre 4,7 mois pour les médianes de survie sans progression. La médiane de survie globale semble être plus élevée dans le sous-groupe de patients avec comutation STK11 traités par sotorasib que dans la population générale traitée par sotorasib : 11,9 mois et 8,8 mois respectivement. En revanche, la présence d'une comutation STK11 ne semble pas influencer la survie sans progression.

D'autres molécules ciblant la mutation KRAS^{G12C} sont en cours d'étude. C'est le cas de l'adagrasib (MRTX849), une molécule ayant le même mécanisme d'action que le sotorasib : elle bloque la protéine KRAS dans sa forme inactive liée au GDP via des liaisons covalentes. Cette molécule a fait l'objet d'une étude de phase I/II *KRYSTAL-1* dont le but était d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'adagrasib chez des patients traités pour une tumeur solide avec mutation KRAS^{G12C} [48]. La dose de 600mg deux fois par jour a été retenue à l'issue du processus d'escalade de doses. A cette dose, la durée médiane de survie sans progression des patients traités pour un CBNPC était de 11,1 mois (IC95% [3,1; NA]). Le taux de réponse globale était de 53,3% (IC95% [26,6; 78,7]). Le taux de survie globale à 6 mois était de 73,3% (IC95% [43,6; 89,1])[48]. La diarrhée et les nausées étaient les effets indésirables tous grades confondus les plus fréquemment retrouvés à la dose de 600mg deux fois par jour. L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent était la fatigue. L'adagrasib a montré une biodisponibilité orale élevée, une longue demie-vie estimée chez l'homme (environ 24 heures), une bonne distribution aux tissus et la capacité de pénétrer le système nerveux central [48]. Suite aux résultats de *KRYSTAL-1*, une

étude de phase III a été mise au point (*KRYSTAL-12*), comparant l'adagrasib au docétaxel dans le traitement des CBNPC avec mutation KRAS^{G12C} ayant reçu une première ligne de traitement. Actuellement, cette étude en est au stade de recrutement des patients [49]. D'autres études en cours ont pour but d'évaluer l'efficacité de l'adagrasib associé à d'autres molécules et dans le traitement d'autres organes atteints (*KRYSTAL-14* en association avec BI 1701963 dans les tumeurs du poumon et du côlon notamment).

En parallèle de l'émergence des thérapies ciblant la mutation KRAS^{G12C}, de multiples mécanismes de résistance sont découverts. D'une part, les cellules peuvent acquérir une résistance intrinsèque par le biais d'une diminution de dépendance à la voie des MAP kinases ainsi qu'à la voie de signalisation PI3K/AKT/mTORC1 [50]. D'autre part, des résistances acquises peuvent également apparaître via des mutations de MEK, NRAS, BRAF, MAP2K1 et RET, ou des fusions impliquant ALK, RET, BRAF, RAF1 ou FGFR3 [44,51]. Des résistances directement liées aux inhibiteurs de KRAS^{G12C} sont également décrites. En effet, suite à une inhibition de KRAS^{G12C}, un rétrocontrôle médié par des récepteurs tyrosine kinase peut entraîner une réactivation de l'indépendance de la voie de signalisation des MAP kinases. De nouvelles cellules avec mutation KRAS^{G12C} peuvent également être produites suite à la diminution de la voie de signalisation des MAP kinases liée aux inhibiteurs de KRAS^{G12C} [50]. Dans le cas de l'adagrasib, on observe notamment l'apparition de mutations KRAS G12D, G12V et G13D, et une amplification de l'allèle KRAS^{G12C}. Ces mutations acquises pourraient être présentes dès le début du traitement, et être sélectionnées sous la pression des traitements par inhibiteurs de KRAS^{G12C} [52].

Afin d'améliorer l'efficacité des inhibiteurs de KRAS^{G12C} et de contourner les mécanismes de résistance, des études sont en cours afin d'évaluer des molécules

visant plusieurs voies. Par exemple, SHP2 (*Src homology phosphatase 2*) est une phosphatase impliquée dans la médiation de la signalisation de récepteurs tyrosine kinase vers la voie de signalisation utilisant les protéines RAS [50]. Des études évaluent l'association entre le sotorasib ou l'adagrasib et des inhibiteurs de SHP2, notamment l'étude de phase I/II *KRYSTAL-2* qui étudie l'association de l'inhibiteur de SHP2 TNO155 et de l'adagrasib (NCT04330664). De plus, la voie de signalisation utilisant l'EGFR est souvent activée afin de contourner l'inhibition de KRAS. L'association d'une inhibition de KRAS et de la voie de l'EGFR est en cours d'évaluation par plusieurs études, notamment *KRYSTAL-1* dans laquelle un bras d'étude évalue l'adagrasib en association avec l'afatinib, un inhibiteur d'EGFR/HER2 [45]. Des études sont également en cours afin d'évaluer l'association d'inhibiteurs de KRAS^{G12C} et d'anti PD-1 afin de potentialiser ces deux monothérapies (NCT03785249, NCT04185883, NCT03600883, NCT04613596). Dans l'étude de phase Ib *Codebreak 100/101* qui a étudié l'efficacité et la toxicité du sotorasib en association à l'immunothérapie (pembrolizumab ou atézolizumab) dans le traitement des CBNPC métastatiques avec mutation KRAS^{G12C}, on observe une majoration des effets indésirables de grade 3 ou plus dans les groupes ayant reçu l'association sotorasib et immunothérapie par rapport au traitement par sotorasib ou immunothérapie seuls. Le principal effet indésirable de grade 3 ou plus retrouvé était l'élévation des enzymes hépatiques. L'administration d'une dose de charge de sotorasib avant l'administration d'une combinaison de sotorasib et d'immunothérapie semble apporter moins d'effets indésirables de grade 3 ou plus que les groupes n'ayant pas reçu de dose de charge de sotorasib [58]. Les résultats préliminaires de l'étude portant sur des cohortes de patients des études *KRYSTAL-1* et *KRYSTAL-7* ayant reçu l'adagrasib en association au pembrolizumab montrent une absence de

majoration des effets indésirables par rapport à l'administration de l'un ou l'autre des traitements en monothérapie. Les effets indésirables hépatiques constatés étaient de bas grade [59]. Des combinaisons d'inhibiteur de la protéine SOS1 (BI-3406) avec des inhibiteurs de KRAS ou de MEK sont en cours d'étude. SOS1 est un échangeur de guanines qui participe au passage de KRAS dans sa forme active [60]. Enfin, l'étude *Codebreak 101* est une étude de phase Ib/II qui évalue l'association du sotorasib avec d'autres molécules chez les patients atteints d'une tumeur solide métastatique avec mutation KRAS^{G12C}, telles que l'immunothérapie (par exemple, pembrolizumab et atezolizumab), les thérapies ciblées (afatinib, trametinib), la chimiothérapie (FOLFIRI, FOLFOX) et le TNO155 (NCT04185883).

IV. CONCLUSION

Dans cette étude de vie réelle, nous avons évalué l'efficacité et la toxicité du sotorasib et du docétaxel chez des patients atteints de CBNPC avec mutation KRAS^{G12C}. Bien que les caractéristiques des patients reflètent l'absence de critères de sélection trop stricts tels que ceux appliqués dans les essais cliniques, les résultats étaient proches de ceux observés dans l'étude de phase III *Codebreak 200*. Ces résultats confortent la place du sotorasib dans la stratégie thérapeutique des CBNPC avancés. Néanmoins, il serait nécessaire d'avoir d'autres études en vie réelle, avec plus de patients, plus de puissance et un suivi plus long afin d'obtenir des résultats de plus grande ampleur concernant l'efficacité et la tolérance du sotorasib chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique avec mutation KRAS^{G12C} en deuxième ligne de traitement et au-delà.

V. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pujol J-L, Thomas P-A, Giraud P, Denis MG, Tretarre B, Roch B, et al. Lung Cancer in France. *Journal of Thoracic Oncology* 2021;16:21–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.012>.
- [2] Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides.
- [3] Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clinics in Chest Medicine* 2020;41:1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>.
- [4] Observatoire français, des drogues et des, tendances addictives. Drogues et addictions, chiffres clés 2022.
- [5] Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2016;25:447–68. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>.
- [6] Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type: US Lung Cancer Trends by Histologic Type. *Cancer* 2014;120:2883–92. <https://doi.org/10.1002/cncr.28749>.
- [7] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2016;66:271–89. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>.
- [8] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2016;11:39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.

- [9] Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 2019;134:127–40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.029>.
- [10] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
- [11] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv192–237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
- [12] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- [13] Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA* 2019;322:764. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11058>.
- [14] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O’Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *JCO* 2000;18:2095–103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.10.2095>.

- [15] Frank V. Fossella MD. Docetaxel for Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology* 2002;16.
- [16] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *JCO* 2000;18:2354–62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2354>.
- [17] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2019;94:1623–40. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>.
- [18] Park S, Kim J-Y, Lee S-H, Suh B, Keam B, Kim TM, et al. KRAS G12C mutation as a poor prognostic marker of pemetrexed treatment in non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med* 2017;32:514–22. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.299>.
- [19] Burns TF, Borghaei H, Ramalingam SS, Mok TS, Peters S. Targeting KRAS-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer: One Mutation at a Time, With a Focus on KRAS G12C Mutations. *J Clin Oncol* 2020;38:4208–18. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00744>.
- [20] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 2020;383:1207–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239>.
- [21] Aredo JV, Padda SK, Kunder CA, Han SS, Neal JW, Shrager JB, et al. Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer* 2019;133:144–50. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.015>.

- [22] Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:533–52. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0068-6>.
- [23] Passiglia F, Malapelle U, Del Re M, Righi L, Pagni F, Furlan D, et al. KRAS inhibition in non-small cell lung cancer: Past failures, new findings and upcoming challenges. *Eur J Cancer* 2020;137:57–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.023>.
- [24] Salgia R, Pharaon R, Mambetsariev I, Nam A, Sattler M. The improbable targeted therapy: KRAS as an emerging target in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cell Rep Med* 2021;2:100186. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100186>.
- [25] Lei L, Wang W, Yu Z, Liang X, Pan W, Chen H, et al. A Real-World Study in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer with KRAS Mutations. *Transl Oncol* 2019;13:329–35. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.12.004>.
- [26] Svaton M, Fiala O, Pesek M, Bortlicek Z, Minarik M, Benesova L, et al. The Prognostic Role of KRAS Mutation in Patients with Advanced NSCLC Treated with Second- or Third-line Chemotherapy. *Anticancer Research* 2016;36:1077–82.
- [27] Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, Brandone N, Boucekine M, Grangeon M, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2019;14:1095–101. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.011>.
- [28] Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM, Kasahara K, Wu Y-L, Castro GD, et al. LBA4 Association of KRAS mutational status with response to pembrolizumab monotherapy given as first-line therapy for PD-L1-positive advanced non-

- squamous NSCLC in Keynote-042. *Annals of Oncology* 2019;30:xi63–4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz453.001>.
- [29] Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Felip E, Esteban E, Speranza G, Reck M, et al. LBA5 - KRAS mutational status and efficacy in KEYNOTE-189: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) vs placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic non-squamous NSCLC. *Annals of Oncology* 2019;30:xi64–5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz453.002>.
- [30] Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, Boye ME, Sheffield KM, John WJ, et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Treatment and Research Communications* 2020;24:100200. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100200>.
- [31] Linardou H, Dahabreh IJ, Kanakloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:962–72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70206-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70206-7).
- [32] Nakajima EC, Drezner N, Li X, Mishra-Kalyani PS, Liu Y, Zhao H, et al. FDA Approval Summary: Sotorasib for KRAS G12C Mutated Metastatic NSCLC. *Clin Cancer Res* 2022;28:1482–6. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3074>.
- [33] Werner JA, Davies R, Wahlstrom J, Dahal UP, Jiang M, Stauber J, et al. Mercapturate pathway metabolites of sotorasib, a covalent inhibitor of KRASG12C, are associated with renal toxicity in the Sprague Dawley rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021;423:115578. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115578>.

- [34] Langen AJ de, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans A-MC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2023;401:733–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0).
- [35] Islam KMM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1079–85. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0036>.
- [36] Fosse-Edorh S., Mandereau-Bruno L., Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2018. 8 p.
- [37] Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. *Respiratory Medicine* 2015;109:1553–61. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.10.012>.
- [38] BFuhrman C, Roche N, Vergnenègre A, Chouaid C, Zureik M, Delmas C. Bronchite chronique : prévalence et impact sur la vie quotidienne/ Analyse des données de l'enquête santé Insee 2002-2003. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, février 2008, 37p
- [39] Ryan MB, Corcoran RB. Therapeutic strategies to target RAS-mutant cancers. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:709–20. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0105-0>.
- [40] Adjei AA, Mauer A, Bruzek L, Marks RS, Hillman S, Geyer S, et al. Phase II Study of the Farnesyl Transferase Inhibitor R115777 in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2003;21:1760–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.075>.

- [41] Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393:1819–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
- [42] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
- [43] Gainor JF, Varghese AM, Ou S-HI, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in EGFR or KRAS: An Analysis of 1,683 Patients with Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:10.1158/1078-0432.CCR-13–0318. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0318>.
- [44] Corral de la Fuente E, Olmedo Garcia ME, Gomez Rueda A, Lage Y, Garrido P. Targeting KRAS in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2022;11:792635. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.792635>.
- [45] Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Annals of Oncology* 2021;32:1101–10. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.001>.
- [46] Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8:822–35. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099>.

- [47] Julian C, Pal N, Gershon A, Evangelista M, Purkey H, Lambert P, et al. Overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation with or without STK11 and/or KEAP1 mutations in a real-world setting. *BMC Cancer* 2023;23:352. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10778-6>.
- [48] Ou S-HI, Jänne PA, Leal TA, Rybkin II, Sabari JK, Barve MA, et al. First-in-Human Phase I/IB Dose-Finding Study of Adagrasib (MRTX849) in Patients With Advanced KRASG12C Solid Tumors (KRYSTAL-1). *J Clin Oncol* 2022;40:2530–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02752>.
- [49] Mok TSK, Lawler WE, Shum MK, Dakhil SR, Spira AI, Barlesi F, et al. KRYSTAL-12: A randomized phase 3 study of adagrasib (MRTX849) versus docetaxel in patients (pts) with previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC) with KRASG12C mutation. *JCO* 2021;39:TPS9129–TPS9129. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS9129.
- [50] Dunnett-Kane V, Nicola P, Blackhall F, Lindsay C. Mechanisms of Resistance to KRASG12C Inhibitors. *Cancers (Basel)* 2021;13:151. <https://doi.org/10.3390/cancers13010151>.
- [51] Blumenschein GR, Smit EF, Planchard D, Kim D-W, Cadranel J, Pas TD, et al. A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)†. *Annals of Oncology* 2015;26:894–901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv072>.
- [52] Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition in Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2382–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105281>.

- [53] Couey MA, Bell RB, Patel AA, Romba MC, Crittenden MR, Curti BD, et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. *J Immunother Cancer* 2019;7:165. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0645-6>.
- [54] Chour A, Denis J, Lafitte C, Mascaux C, Zysman M, Lemaitre A, et al. 37P Sotorasib-induced liver and non-liver toxicity associated with sequential sotorasib following anti-PD(L)1 in KRASG12C mutant lung cancer. *Annals of Oncology* 2022;33:S49–50. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.046>.
- [55] Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021;384:2371–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695>.
- [56] Jänne PA, Rybkin II, Spira A, Riely GJ, Sabari J, Johnson ML, et al. KRYSTAL-1: Updated Safety and Efficacy Data With Adagrasib (MRTX849) in NSCLC With KRASG12C Mutation From a Phase 1/2 Study 2020.
- [57] Riely GJ, Ou S-HI, Rybkin I, Spira A, Papadopoulos K, Sabari JK, et al. 99O_PR KRYSTAL-1: Activity and preliminary pharmacodynamic (PD) analysis of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRASG12C mutation. *Journal of Thoracic Oncology* 2021;16:S751–2. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(21\)01941-9](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(21)01941-9).
- [58] Li BT, Falchook GS, Durm GA, Burns TF, Skoulidis F, Ramalingam SS, et al. OA03.06 CodeBreak 100/101: First Report of Safety/Efficacy of Sotorasib in Combination with Pembrolizumab or Atezolizumab in Advanced KRAS p.G12C NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2022;17:S10–1. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.025>.

- [59] Jänne PA, Smit EF, Marinis F de, Laskin J, Gomez MD, Gadgeel S, et al. LBA4 Preliminary safety and efficacy of adagrasib with pembrolizumab in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. *Immuno-Oncology and Technology* 2022;16. <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2022.100360>.
- [60] Hofmann MH, Gmachl M, Ramharter J, Savarese F, Gerlach D, Marszalek JR, et al. BI-3406, a potent and selective SOS1::KRAS interaction inhibitor, is effective in KRAS-driven cancers through combined MEK inhibition. *Cancer Discov* 2021;11:142–57. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0142>.

VI. SUPPLEMENTARY DATA

Figure 4 : Overall survival of patients with CNS metastases treated with docetaxel or sotorasib.

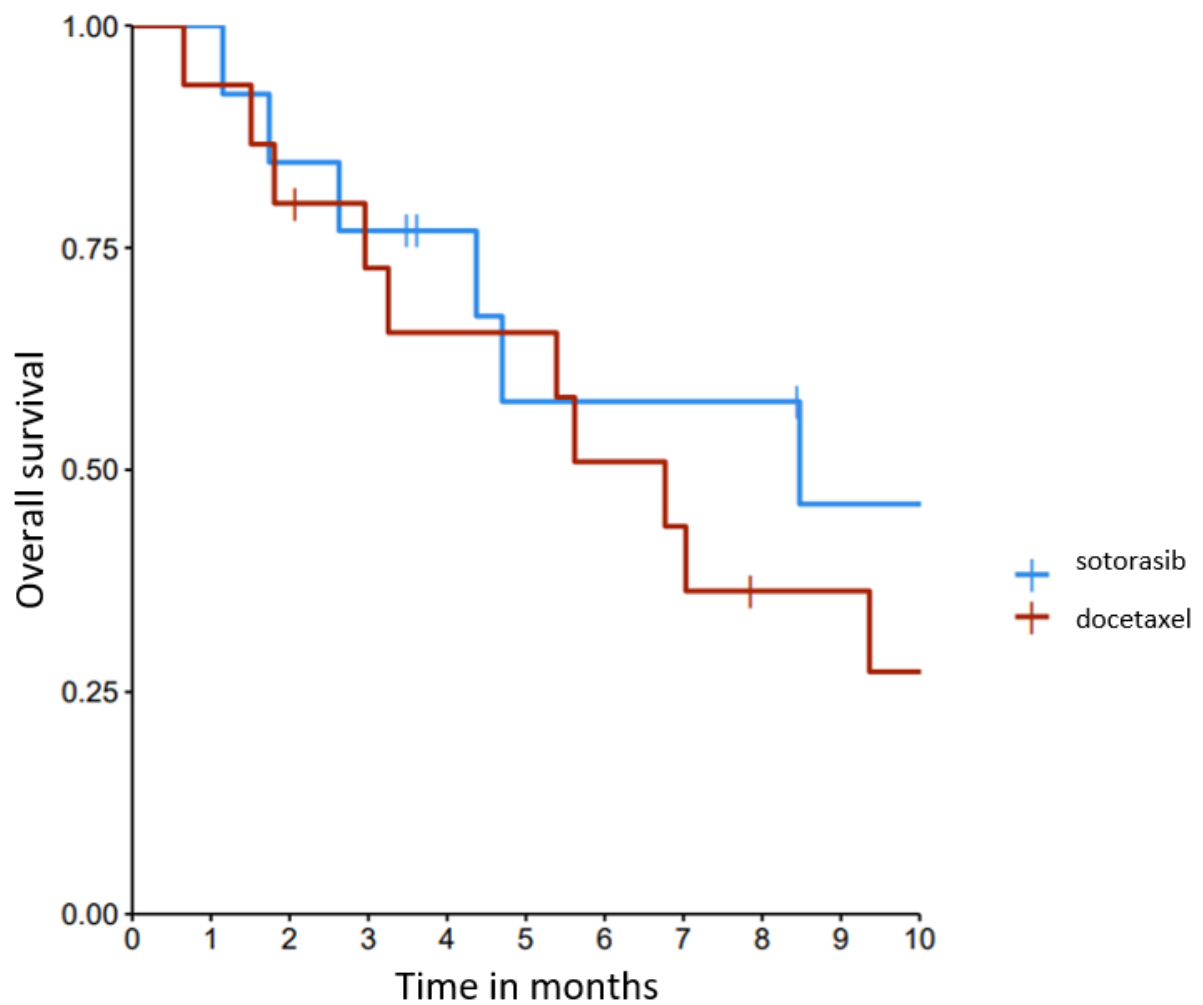


Figure 5 : Progression-free survival of patients with CNS metastases treated with docetaxel or sotorasib.

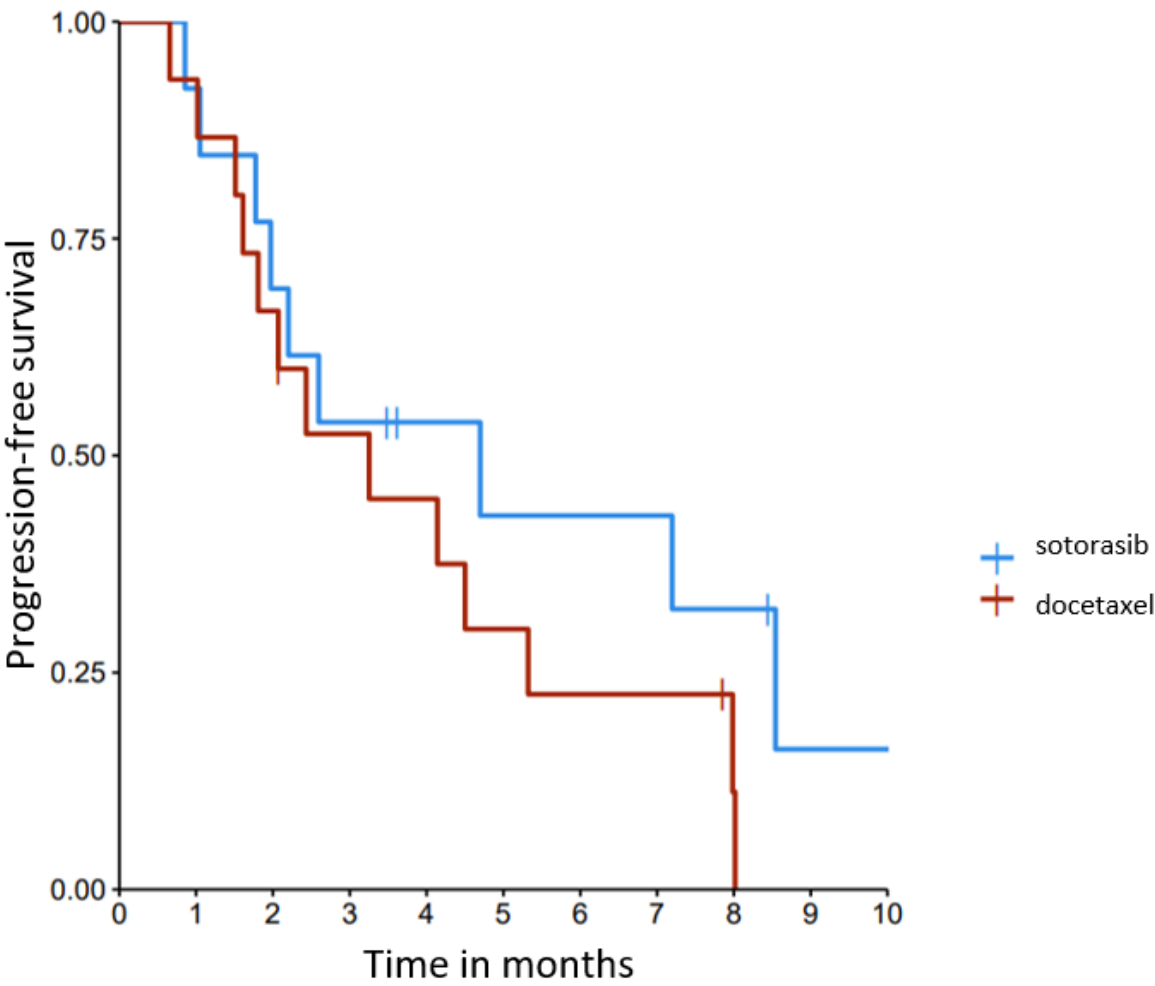


Figure 6 : Overall and progression-free survivals of patients with TP53 comutation treated with docetaxel or sotorasib.

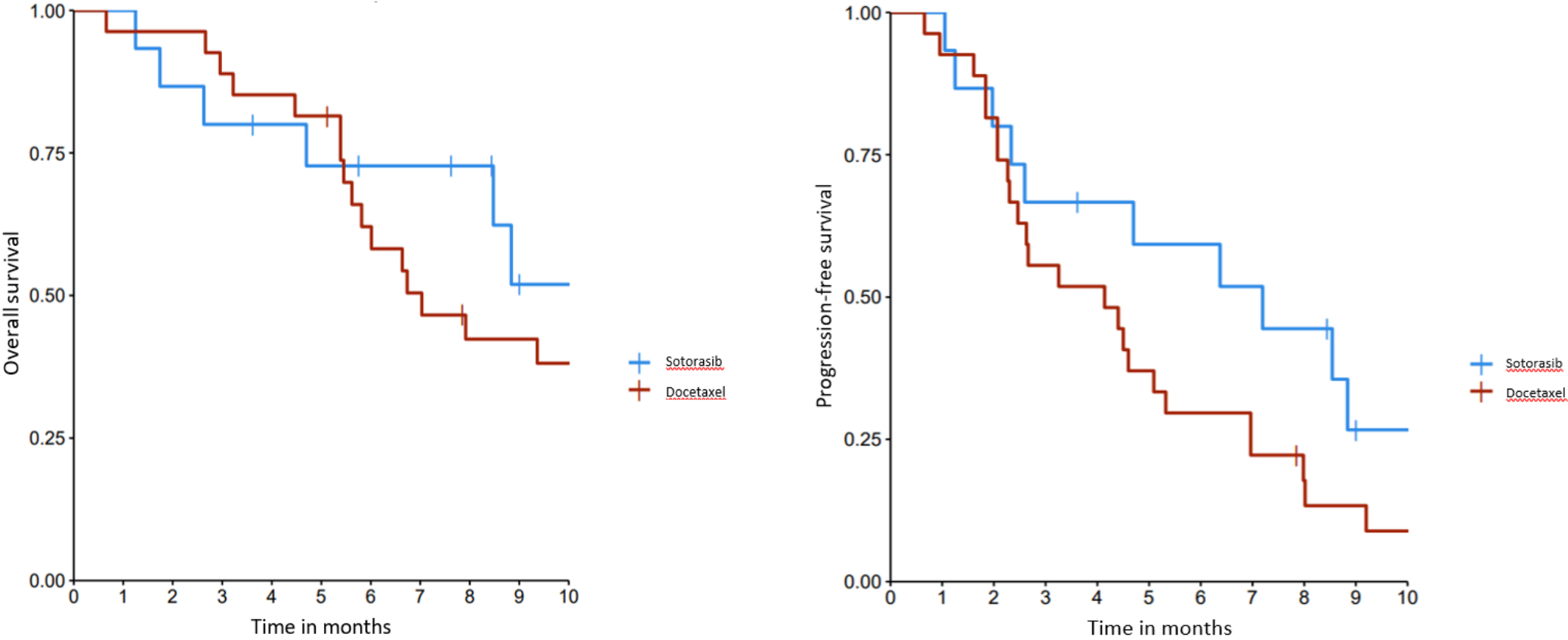
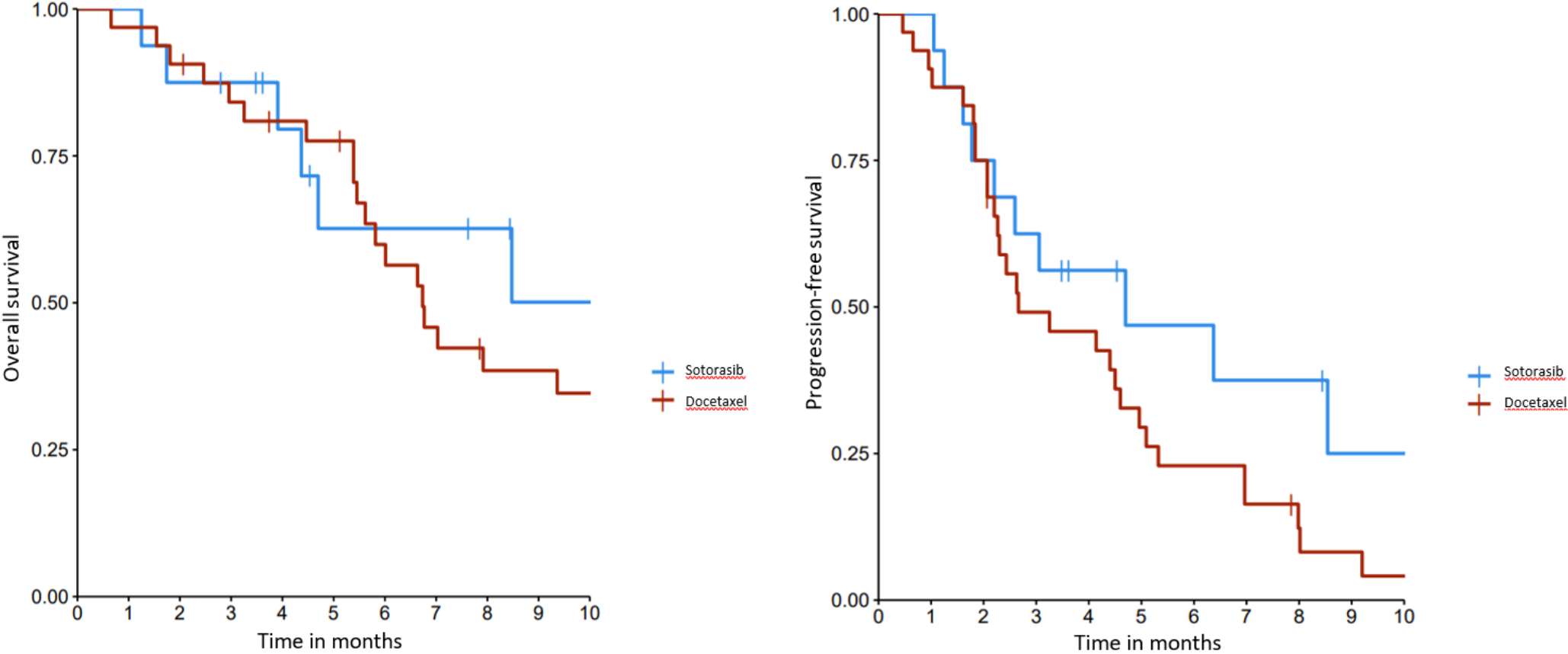


Figure 7 : Overall et progression-free survivals of patients with STK11 comutation treated with docetaxel or sotorasib.



AUTEURE : Nom : MUCHEMBLED

Prénom : Mathilde

Date de soutenance : 26 mai 2023

Titre de la thèse : Efficacité et tolérance du sotorasib en comparaison au docétaxel dans le traitement des carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques avec mutation KRAS^{G12C} après échec d'une première ligne de traitement.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + FST/option : DES de pneumologie, FST oncologie thoracique

Mots-clés : cancer bronchique, sotorasib, docétaxel, survie, vie réelle

Introduction: Les mutations KRAS sont les mutations les plus fréquemment retrouvées dans les cancers solides. Elles représentent 30% des CBNPC. 13 % sont des mutations KRAS^{G12C}. L'émergence de thérapies ciblées a modifié l'approche thérapeutique des CBNPC métastatiques avec mutation KRAS^{G12C}, auparavant traités comme des CBNPC non mutés. Le sotorasib (AMG 510) a montré une amélioration de la survie sans progression et de la tolérance par rapport au docétaxel dans l'essai de phase III *Codebreak 200*, mais les données en vie réelle sur cette thérapie ciblée sont limitées.

Méthodes: Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique entre 2015 et 2022 incluant tous les patients atteints d'un CBNPC métastatique avec mutation KRAS^{G12C} traités par docétaxel ou sotorasib après échec d'une première ligne de traitement. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité en utilisant la survie globale comme critère principal. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression et la toxicité.

Résultats : Nous avons inclus 60 patients, 23 patients dans le groupe sotorasib et 37 dans le groupe docétaxel. La médiane de survie globale était de 8,84 mois (IC95% [4,7; NA]) dans le groupe sotorasib et de 6,7 mois (IC95% [5,45; 13]) dans le groupe docétaxel avec HR=0,73 (IC95% [0,38; 1,51], p=0,4) en analyse ajustée sur l'âge et le statut OMS. La médiane de survie sans progression dans le groupe sotorasib était de 4,7 mois (IC95% [2,2; NR]), et de 3,25 mois (IC95% [2,43; 5,09]) dans le groupe docétaxel avec HR=0,54 (IC95% [0,29; 1], p=0,05) en analyse ajustée sur l'âge et le statut OMS. Dans le groupe sotorasib, 15 patients (65,2%) ont présenté des effets indésirables, majoritairement de grade 3 ou 4 (52,2%), contre 32 patients (86,5%) dans le groupe docétaxel. L'événement indésirable le plus fréquent tous grades confondus était la diarrhée dans le groupe sotorasib (60,9%) et l'asthénie dans le groupe docétaxel (32,4%). 7 patients (30,4%) ont présenté une cytolysé hépatique de grade 3 ou 4 dans le groupe sotorasib.

Conclusion: Dans cette étude en vie réelle, le sotorasib a montré une amélioration de la survie sans progression par rapport au docétaxel et un meilleur profil de sécurité. Ces résultats confirment la place du sotorasib comme traitement ultérieur de choix après l'échec de la chimiothérapie à base de platine et de l'immunothérapie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN,

Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

Directeurs de thèse : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT,

Monsieur le Docteur Vincent LEROY