

Informe de evaluación SEOM de sotorasib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones del gen KRAS tipo G12C que han progresado a al menos un tratamiento sistémico previo

1. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. Nombre del fármaco genérico (comercial): Sotorasib (Lumykras ®)
- b. Indicación: Sotorasib está indicado en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones del tipo G12C del gen KRAS (*Kirstenrat sarcoma viral oncogene homolog*) después del fallo a al menos un tratamiento sistémico previo.
- c. Dosificación: La dosis recomendada de sotorasib es de 960 mg (ocho comprimidos de 120 mg) una vez al día. En caso de que se requiera una reducción de dosis por toxicidad, los sucesivos niveles recomendados son 480 mg y 240 mg una vez al día. Los comprimidos deben tragarse enteros y pueden tomarse con o sin alimentos. En pacientes con dificultad para tragar sólidos, se pueden dispersar los comprimidos en 120 ml de agua no carbonatada, a temperatura ambiente. No se recomienda la administración concomitante de sotorasib con inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni con antagonistas del receptor H2. En caso de utilizar fármacos anti-H2 o IBP, sotorasib deberá tomarse 4 horas antes o 10 horas después de la administración de estos. No se requiere ajuste de dosis en caso de que el paciente reciba simultáneamente un inhibidor de CYP3A4
- d. Destacar si hay biomarcador predictivo para la selección de paciente: Sotorasib ha sido sólo aprobado en pacientes con CPNM avanzado que presentan una mutación de KRAS tipo G12C.
 - a. Aprobación EMA. Sotorasib ha sido aprobado por la EMA de forma condicional (a la espera de resultados el estudio fase III CodeBreak 200, NCT04303780) el 9 de Enero de 2022, siendo el primer fármaco aprobado en la UE para dicha indicación (Nivel de evidencia: IIIA; ESCAT: IB -provisional-; clasificación escalas de beneficio clínico de la ESMO: 3 -formulario 3-; para el estudio fase I del estudio, para el estudio fase todavía no reportado, pero siguiendo formulario 3, sería también una clasificación de 3. Así mismo, sotorasib ha sido aprobado por la FDA el 28 de Mayo de 2021, para la misma población.

2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: 15 de Julio de 2022

3. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 60% de los pacientes con CPNM se diagnostican en estadios avanzados, y la mitad de estos pacientes tiene un cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma. Actualmente en estos pacientes se debe evaluar la mejor estrategia terapéutica en función de los biomarcadores predictivos, como son la expresión de PD-L1 y el perfil genómico del tumor. Un 60% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado presentan alguna alteración oncogénica susceptible de ser tratada con tratamiento dirigido o personalizado.¹ Las mutaciones de KRAS son las alteraciones oncogénicas más frecuentes en adenocarcinomas de pulmón representando hasta un 35% de todas las alteraciones oncogénicas. A diferencia de otras alteraciones oncogénicas las mutaciones de KRAS son más frecuentes en pacientes fumadores que en no fumadores (30% vs 11%) y en pacientes caucásicos que asiáticos (26% vs 11%).^{2,3} El valor pronóstico de esta mutación es todavía controvertido.² El 95% de las mutaciones de KRAS parecen en los codones 12 y 13, siendo la mutación G12C (cambio de glicina a cisteína) la mutación de KRAS más frecuente (39%-46%),^{4,5} seguida de la G12V (21%) y G12D (17%)⁴. La mutación KRAS G12C es más frecuente en mujeres y fumadores, mientras que la mutación KRAS G12D es más frecuente en pacientes no fumadores⁴, y no parece que exista un diferente pronóstico entre las mutaciones KRAS G12C versus las no-G12C.⁵

Los CPNM con mutaciones de KRAS, especialmente los KRAS G12C respecto los no-G12C, se asocian a un fenotipo inmunológico (mayor carga tumoral y expresión de PD-L1) que los hace susceptibles a la eficacia de la inmunoterapia. Por ello el tratamiento clásico de los pacientes con tumores KRAS mutado en primera línea es la inmunoterapia con o sin quimioterapia (según el nivel de expresión de PD-L1), y la segunda línea una quimioterapia basada en taxanos con o sin anti-angiogénico. Con una segunda línea estándar de docetaxel, la supervivencia a los 2 años de los pacientes con CPNM avanzado es del 13%.⁶ A pesar de varios intentos para desarrollar tratamientos anti KRAS en las últimas décadas, no se ha conseguido revertir esta mutación de forma eficaz.² Por ello, los tumores con mutaciones de KRAS se han considerado una población huérfana al no disponer de un tratamiento dirigido efectivo.

Las proteínas KRAS son miembros localizados en la membrana de la familia de proteínas de unión a nucleótidos de guanina, que funcionan como un interruptor molecular entre la forma activa, guanosina trifosfato (GTP), y la forma inactiva, guanosina difosfato (GDP). La forma mutante de la proteína resulta en una persistencia anormalmente alta del estado activo GTP, con la activación constitutiva de vías de señalización intracelular que promueven el crecimiento tumoral. La afinidad pico-molar de KRAS por GTP y la alta concentración intracelular de este trinucleótido, junto con la falta de puntos de bloqueo de este GTP ha conducido al fracaso de los tratamientos anti-KRAS. A diferencia de otras mutaciones de KRAS, las mutaciones de KRAS G12C retiene la actividad GTPasa intrínseca, permitiendo que suficiente proteína KRAS esté unida a GDP (inactiva) y sea el blanco de inhibidores covalentes específicos de KRAS G12C, para atrapar la proteína en su estado latente. En este sentido se han desarrollado inhibidores selectivos de KRAS G12C como sotorasib^{7,8} y adagrasib.⁹

En la fase I del estudio CodeBreak100 que incluyó 129 pacientes con diferentes tumores (59 CPNM, 42 colon y recto, y 28 otros tipos de tumores) KRAS G12C y previamente tratados (media de 3 líneas previas) sotorasib se evaluó a dosis de 180 a 960 mg/día. No se observaron dosis limitantes ni muertes tóxicas. Las toxicidades más frecuentes fueron la diarrea, el cansancio y las náuseas. El 12% de los pacientes reportó efectos adversos grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, estableciéndose 960 mg/día como la dosis recomendada para el estudio fase II.

En los 59 pacientes con cáncer de pulmón, las RR fueron del 32%. Entre los que recibieron la dosis de 960 mg/día (N=34) las RR fueron del 35.3%. El tiempo medio a la respuesta fue de 1.4 meses y la duración media de las respuestas fue de 10.9 meses. La supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes con CPNM fue de 6.3 meses, estableciendo la eficacia del tratamiento a dosis de 960 mg/día,⁷ llevándose a cabo la fase II del estudio CodeBreak 100.⁸

4. EFICACIA

Sotorasib es un inhibidor covalente selectivo de KRAS G12C. En el estudio fase II CodeBreak100 (NCT03600883), sotorasib (960 mg/día) se evaluó en pacientes con CPNM avanzado KRAS G12C mutados, escala funcional ECOG 0-1, y enfermedad medible que habían progresado al tratamiento estándar previo. Los pacientes con insuficiencia renal, hepática y metástasis cerebrales activas fueron excluidos del estudio. El objetivo primario del estudio eran las respuestas por criterios RECIST evaluadas por comité independiente; y los objetivos secundarios la duración de la respuesta, el control de la enfermedad (respuesta completas, parciales y estabilizaciones), la SLP, la SG y la seguridad. La presencia de la mutación KRAS G12Cse confirmó mediante una prueba validada (Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR Kit).

Entre agosto de 2019 y febrero de 2020 se incluyeron 126 pacientes, excluyéndose 2 pacientes por no tener enfermedad medible en el momento de la inclusión según revisión independiente. La edad media eran 63.5 años, 50% eran mujeres; 82% pacientes caucásicos, sólo el 5% eran no fumadores, el 21% de los pacientes incluidos tenían metástasis cerebrales, y el 22% habían recibido 3 líneas previas de tratamiento. El 81% de los pacientes incluidos en el estudio habían progresado a quimioterapia basada en platino e inmunoterapia o progresión previa a inmunoterapia sola.

Después de un seguimiento de 15.3 meses, el 70% de los pacientes habían recibido sotorasib durante ≥ 3 meses, 48% durante ≥ 6 meses y el 33% durante ≥ 9 meses. La duración media de tratamiento fue de 5.5 meses. En el momento de corte de los datos (15 de marzo de 2021), el 82% de los pacientes había suspendido el tratamiento con sotorasib (66% por progresión, 8.7% por efectos adversos).

Entre los 124 pacientes evaluables las RR fueron del 37,1% (incluyendo un 3,2% de respuestas completas. Figura 1). Las RR fueron independientes del número de líneas de tratamiento previo y del tratamiento previo con inmunoterapia. Entre los 46 pacientes con RR al tratamiento, la mediana de duración de las mismas fue de 11,1 meses y la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,4 meses (IC 95%: 1,2, 10,1), correspondiente a la primera evaluación radiológica. La SLP fue de 6,8 meses, con una SLP a los 9 meses del 37,5%. La mediana de SG fue de 12,5 meses (Figura 2)

En un análisis descriptivo exploratorio, las RR fueron independientes de la expresión de PD-L1 (pudo evaluarse en 86 pacientes) incluyendo tumores PD-L1 negativos, de las co-mutaciones en TP53, STK11 y KEAP1 evaluadas en 140 pacientes (Figura 3).⁸

Durante el congreso de la AACR 2022, se han presentado los resultados del estudio Code Break 100 después de un seguimiento de 2 años para los pacientes con CPNM KRAS G12C mutados incluidos en el estudio fase I/II y tratados con sotorasib 960 mg/día. Entre los 174 pacientes incluidos en este análisis, las RR fueron del 41%, con una tasa de control de la enfermedad del 83% y una duración de la respuesta de 12,3 meses. La SLP fue de 6.3 meses y la SG de 12.5 meses, con una supervivencia al año y a los 2 años del 51% y del 35.2%, respectivamente.¹⁰ También en esta población (N=174) se hizo un análisis post-hoc exploratorio de la eficacia del tratamiento entre los pacientes con (N=40) y sin (N=134) metástasis cerebrales. Las RR fueron del 25% vs 42%, control de la

enfermedad 77.5% vs 84.1%, la SLP 5.3 meses vs 6.7 meses y la SG de 8.3 vs 13.6 meses entre pacientes con vs sin metástasis cerebrales. Entre 16 pacientes con enfermedad cerebral evaluable (lesiones medibles y no medibles) las respuestas completas intracraneales fueron del 13% y las estabilizaciones del 75%.¹¹

5. SEGURIDAD

Entre los 126 pacientes con CPNM con KRAS G12C mutado tratados con sotorasib, el 99.2% presentó, con independencia de la relación, efectos adversos siendo de grado 3-4 en el 46% de los casos. Entre los efectos adversos más frecuentes se incluyeron: la diarrea (51%), las náuseas (31%); cansancio (25%), las artralgias (21%) y la elevación de las ALT (20.6%). Entre los efectos adversos relacionados con el tratamiento (69,8% de los casos), fueron de grado 3-4 en un 21%. Entre los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes se incluyeron la diarrea (31%), las náuseas (19%), la elevación de las ALT (15%); y el cansancio (11%). Estos efectos adversos relacionados con el tratamiento en un 22.2% de los casos condujeron a la modificación de la dosis de sotorasib, o a una discontinuación del tratamiento en un 7.1% de los casos. Los principales efectos secundarios relacionados con el tratamiento que condujeron a modificar la dosis fueron al diarrea y la alteración del perfil hepático.⁸ Estos datos de seguridad se han confirmado en el análisis conjunto presentado en la AACR 2022 con un 21% de efectos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento, 22% de modificaciones de dosis un 6% de discontinuaciones del tratamiento a consecuencia de estos efectos adversos relacionados con el tratamiento.¹⁰

6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Sotorasib para la fase II del estudio CodeBreak 100 se encuentra pendiente de gradación según la escala de beneficio clínico de la ESMO (MCBS v.1.1), pero aplicando el formulario 3, conseguiría una puntuación de 3 (beneficio intermedio).

Sin embargo, los pacientes con CPNM avanzado KRAS G12C mutado son una población huérfana de tratamiento personalizado y con un pronóstico limitado. Debido que el estudio CodeBreak 100 es un estudio de un solo brazo no aleatorizado,⁸ las comparaciones con los tratamientos actuales disponibles en segunda línea, a pesar de las limitaciones de las comparaciones indirectas, pueden ayudar a contextualizar la relevancia clínica de sotorasib.

Tanto la eficacia (en termino de respuestas, tiempo de duración de las respuestas como supervivencia a los dos años) como la seguridad de sotorasib como tratamiento de segunda línea son mejores que las opciones de tratamiento actuales disponibles en segunda línea en pacientes con adenocarcinoma de pulmón con docetaxel con o sin antiangiogénico.^{6,12} Además, no todos los pacientes son susceptibles a recibir un tratamiento de segunda línea con antiangiogénico debido a la localización tumoral, y la eficacia del antiangiogénico en segunda línea se relaciona a un mayor beneficio para aquellos pacientes que presentan una progresión ≥ 9 meses desde el inicio de la primera línea con platinos.^{12,13} El beneficio de sotorasib se ha evaluado en una población que refleja el estado actual del tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM avanzado ya que el 81% de los paciente había ido tratados con inmunoterapia y quimioterapia previa sin que el uso previo de inmunoterapia haya impactado en la eficacia. Es cierto que queda por evaluar la seguridad de sotorasib en pacientes que han recibido tratamiento previo con inmunoterapia y descartar al igual que en otras alteraciones oncogénicas como

EGFR o ALK si existe o no un aumento de la toxicidad con el tratamiento secuencial de inmunoterapia seguido de inhibidores específicos.¹⁴⁻¹⁶ Finalmente, la eficacia de sotorasib vendría reforzada ya que adagrasib, otro fármaco selectivo inhibidor de KRASG12C en pacientes con CPNM avanzado ha obtenido un perfil de eficacia y seguridad muy parecido,⁹ reforzando que esta estrategia es una opción válida en esta población.

Hasta el momento no hay disponible ningún otro fármaco aprobado específicamente para la indicación de segunda o posteriores líneas en el grupo de pacientes con CPNM avanzado y mutación en KRAS G12C. A pesar de las limitaciones de un estudio fase II no randomizado, la EMA ha concedido una autorización condicional al considerar un balance beneficio-riesgo positivo en la indicación autorizada, en espera de más datos del estudio fase III CodeBreak 200, NCT04303780

7. DISCUSIÓN

Los pacientes con CPNCP avanzado y mutaciones KRAS G12C son un grupo de pacientes sin opciones de tratamientos personalizados hasta el momento actual si lo comparamos con otras alteraciones oncogénicas. Sabemos, que los pacientes con alteraciones oncogénicas que reciben un tratamiento personalizado tienen mejor pronóstico que aquellos que tienen una alteración oncogénica y no reciben el tratamiento personalizado, tanto para las alteraciones más comunes como EGFR, ALK,¹⁷ como para aquellos tumores con alteraciones oncogénicas menos comunes como MET.¹⁸

Hasta el momento no hay disponible ningún otro fármaco aprobado específicamente para la indicación de segunda o posteriores líneas en el grupo de pacientes con CPNM avanzado y mutación en KRAS G12C. La eficacia de sotorasib (RR 37.1%, SLP: 6,8 meses, SG: 12,5 meses con 35% de pacientes vivos a los 2 años)^{8,10} y el perfil de seguridad (efectos adversos grade 3-4 relacionados con el tratamiento del 21% que conllevan a modificaciones de dosis o suspensión el tratamiento en un 22.2% y 7% de los casos, respectivamente) son mejores que las opciones de tratamiento actualmente disponibles con docetaxel con o sin antinangiogénico^{8,10,12,13}. A pesar de la limitación que el estudio CodeBreak 100 es un estudio fase II no randomizado, sus datos en eficacia y seguridad se han corroborado después de un seguimiento de 24,9 meses.¹⁰

Basándose en la eficacia y el perfil de eficacia y seguridad de sotorasib tanto la FDA como la EMA, ésta última de forma condicional en espera de los resultados del estudio fase III CodeBreak 200, NCT04303780, han aprobado sotorasib en pacientes con CPNM avanzado KRAS G12C mutado después de progresión a al menos un.

Sotorasib se posiciona como el primer fármaco aprobado en Europa para la población de pacientes con CPNCP avanzado KRAS G12C mutado. Otro inhibidor selectivo, adagrasib, ha mostrado una eficacia y seguridad similar en la misma población⁹, pero de momento no ha sido aprobado ni por la FDA ni por la EMA.

Conclusión

Dada la eficacia y el perfil de seguridad, amivantamab debería valorarse como tratamiento en pacientes con CPNM avanzado KRAS G12C mutado que han progresado a un tratamiento sistémico una población huérfana de tratamiento dirigido específico hasta el momento actual y consiguiendo largos supervivientes ya que un tercio de los pacientes que reciben sotorasib están vivos a los dos años.

Conflictos de interés

Consultant / advisory role: Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Sanofi, Janssen, Takeda, Ose-Immunotherapeutics, MSD, BMS, Pfizer.

Talk in a company's organized public event: MSD, Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Roche.

Figura 1. Respuestas al tratamiento con sotorasib en el estudio CodeBreak100 fase II.⁸

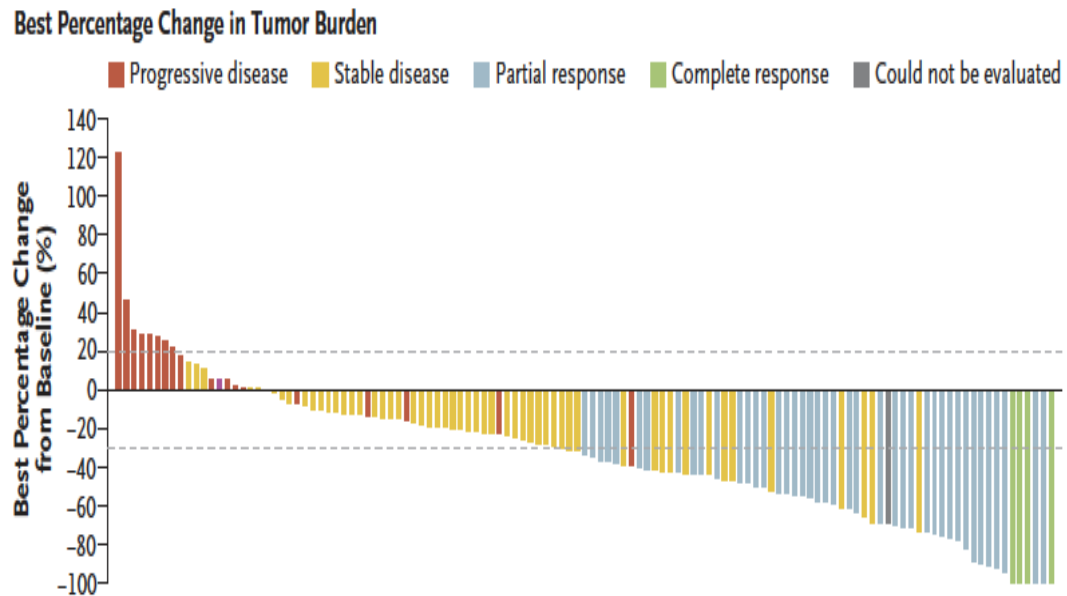


Figura 2. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el primer análisis del CodeBreak100 fase II.⁸

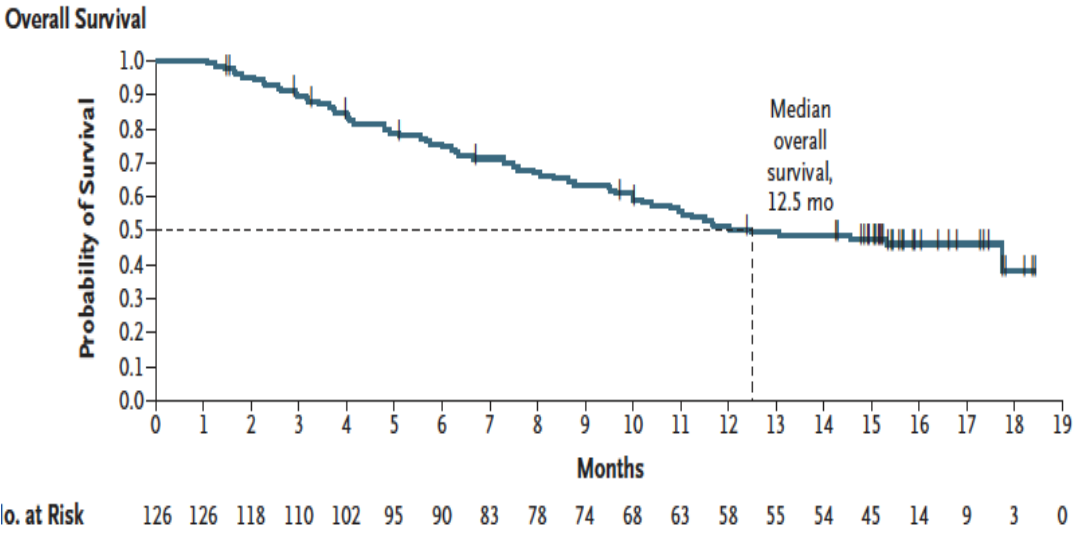
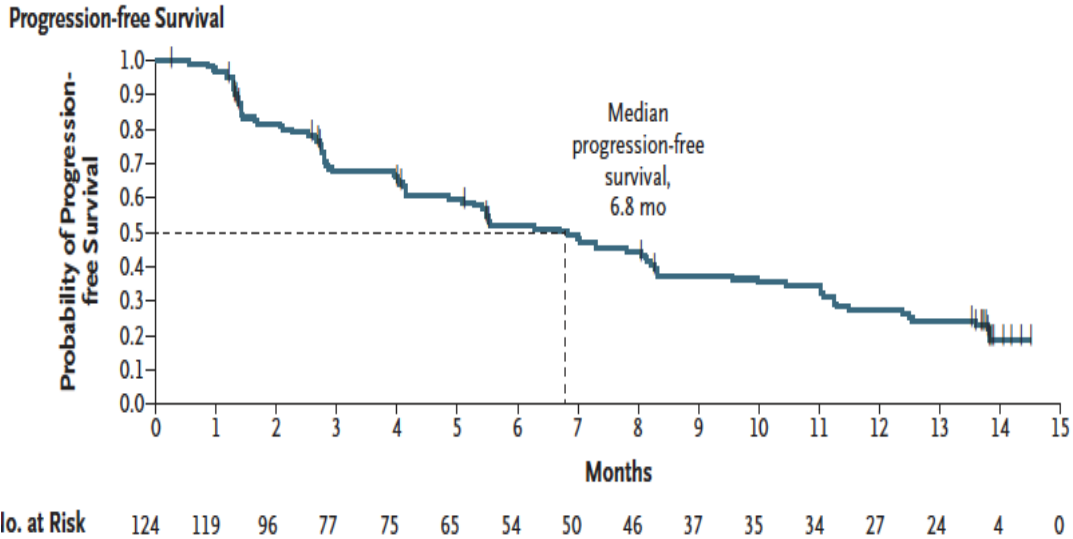
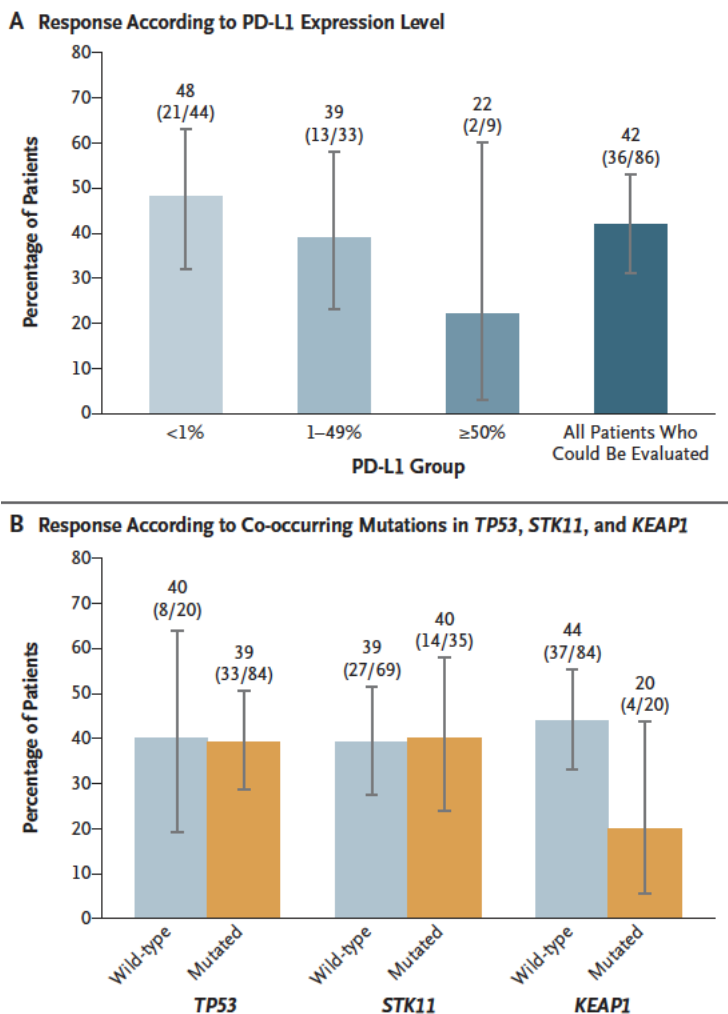


Figura 3. Análisis exploratorio de las respuestas de sotorasib en función de la expresión tumoral de PD-L1 (A) y de las co-mutaciones (B).⁸



Referencias

1. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):611-625. doi:10.1200/JCO.21.01626
2. Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1101-1110.

doi:10.1016/j.annonc.2021.06.001

3. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(18):5731-5734. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0646
4. Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6169-6177. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3265
5. Arbour KC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Treatment Outcomes and Clinical Characteristics of Patients with KRAS-G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(8):2209-2215. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4023
6. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3924-3933. doi:10.1200/JCO.2017.74.3062
7. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1207-1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239
8. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371-2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
9. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med.* 2022;387(2):120-131. doi:10.1056/NEJMoa2204619
10. Dy GK, Govindan R, Velcheti V, et al. Long-term outcomes with sotorasib in pretreated KRASp.G12C-mutated NSCLC: 2-year analysis of CodeBreak100. *Cancer Research.* 2022;82(12_Supplement):CT008-CT008. doi:10.1158/1538-7445.AM2022-CT008
11. Ramalingam S, Skoulidis F, Govindan R, et al. Efficacy of Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated NSCLC with Stable Brain Metastases: A Post-Hoc Analysis of CodeBreak 100. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;16(10):S1123. doi:10.1016/j.jtho.2021.08.547
12. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*

2014;15(2):143-155. doi:10.1016/S1470-2045(13)70586-2

13. Remon J, Lacas B, Herbst R, et al. ANtiangiogenic Second-line Lung cancer Meta-Analysis on individual patient data in non-small cell lung cancer: ANSELMA. *Eur J Cancer*. 2022;166:112-125. doi:10.1016/j.ejca.2022.02.002

14. Begum P, Goldin RD, Possamai LA, Popat S. Severe Immune Checkpoint Inhibitor Hepatitis in KRAS G12C-Mutant NSCLC Potentially Triggered by Sotorasib: Case Report. *JTO Clinical and Research Reports*. 2021;2(9). doi:10.1016/j.jtocrr.2021.100213

15. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019;30(5):839-844. doi:10.1093/annonc/mdz077

16. Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Crizotinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation - Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol*. 2018;13(5):682-688. doi:10.1016/j.jtho.2018.02.022

17. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-1426. doi:10.1016/S0140-6736(16)00004-0

18. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96-102. doi:10.1016/j.lungcan.2019.05.011