

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-276/V1/10052024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sotorasib (Lumykras®) en monoterapia, en pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación KRAS G12C y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo

Fecha de publicación: 10 de mayo de 2024

Índice

Introducción.....	1
Sotorasib (Lumykras®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Seguridad.....	9
Discusión.....	11
Conclusión.....	15
Grupo de Expertos.....	17
Anexo.....	18
Referencias.....	20

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) supone un importante problema de salud a nivel mundial. Representa la primera causa de muerte por cáncer en varones (1). En España, las cifras estimadas para 2024 son de 32.768 nuevos casos de CP (22.483 en hombres y 10.285 en mujeres) (2) y la mortalidad más reciente publicada, correspondiente a 2022, fueron 22.727 personas (2).

Desde el punto de vista histológico, la mayor parte de los casos (85%) son cáncer de pulmón no microcíticos (CPNM), de los que el adenocarcinoma es el más frecuente seguido del carcinoma escamoso.

En el CPNM avanzado, el abordaje terapéutico se basa entre otros, en la histología del tumor y el estudio de biomarcadores, para establecer si el tumor es susceptible de recibir un tratamiento de inmunoterapia sola (mediante la expresión de PD-L1 $\geq 50\%$) o bien, es más óptimo un tratamiento dirigido o personalizado. Esta aproximación terapéutica ha impactado en el pronóstico de los pacientes con CPNM avanzado. En población caucásica hasta el 60% de los adenocarcinomas de pulmón tienen alguna alteración oncogénica (entre ellas: KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, NTRK y RET) (3,4) susceptibles de tratamiento dirigido o personalizado (5,6).

Una de las alteraciones oncogénicas más recientemente incorporadas a la lista de dianas terapéuticas son las mutaciones KRAS (*Kirstenrat sarcoma viral oncogenehomolog*), y específicamente un subtipo de mutaciones de KRAS, las G12C. Las mutaciones de KRAS son las alteraciones oncogénicas más frecuentes en pacientes con CPNM avanzado, con una incidencia de hasta el 40% en tumores tipo adenocarcinoma. A diferencia de otras alteraciones oncogénicas, las mutaciones de KRAS se asocian a pacientes fumadores. De entre todos los subtipos de mutaciones de KRAS en CPNM, las mutaciones G12C son las más frecuentes y representan el 50% de todas las mutaciones de KRAS (7). Otros tipos de mutaciones como KRAS p.G12D y p.G12A son más frecuentes en pacientes no fumadores (8,9).

La presencia de mutaciones en KRAS puede conferir una enfermedad más agresiva, con una mayor incidencia de metástasis hepáticas y cerebrales (10). Las mutaciones de KRAS representan un papel predictivo negativo de la capacidad de respuesta y de la quimioterapia (10) y suelen ser excluyentes de otro tipo de mutaciones (11,12,13).

Hasta la actualidad no había un tratamiento dirigido anti-mutaciones de KRAS en CP y dado que los tumores KRAS mutados tiene mayor expresión de PD-L1 y carga mutacional son susceptibles de ser tratados con estrategias de inmunoterapia con o sin quimioterapia según el volumen tumoral y la expresión de PD-L1 (7). A la progresión estos pacientes sólo podían recibir una segunda línea de quimioterapia sola o combinada con un fármaco antiangiogénico (14). Sin embargo, esta estrategia de segunda línea en pacientes con tumores KRAS mutado tipo G12C ha cambiado después de la introducción de tratamientos dirigidos en esta población huérfana de tratamiento dirigido y con un pronóstico limitado.

Los tratamientos utilizados en esta fase de la enfermedad tienen como objetivo conseguir una mayor supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente. Las opciones de tratamiento con sus características principales, pueden encontrarse en el anexo 1.

Sotorasib (Lumykras®)

Sotorasib ha recibido una autorización condicional en monoterapia, en pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación *KRAS G12C* y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo (15).

La presencia de esta mutación debe confirmarse mediante una prueba validada antes del inicio del tratamiento con sotorasib (15).

Lumykras®(sotorasib) se presenta como comprimidos recubiertos con película de 120 mg.

La dosis actualmente 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 de reducción de dosis son 480 mg y 240 mg una vez al día, se permiten un máximo de dos reducciones de dosis. El tratamiento se debe interrumpir si el paciente es incapaz de tolerar la dosis mínima de 240 mg una vez al día.

Sotorasib se administra por vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros y pueden tomarse con o sin alimentos. En pacientes con dificultad para tragar sólidos, se pueden dispersar los comprimidos sin triturar en 120 ml de agua no carbonatada a temperatura ambiente, y beber de inmediato (desechar si supera más de 2 horas).

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 ser necesario el uso de 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 pero no se recomienda la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 dado que pueden reducir la exposición a sotorasib (15). Deben tenerse en cuenta otras posibles interacciones cuando se administra sotorasib con otros medicamentos, dado que los estudios *in vitro* indican que sotorasib es metabolizado por el citocromo P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 y CYP3A5, y que es un sustrato de la glucoproteína P

(P-gp). Sotorasib actuó como inductor de CYP3A4, de CYP2B6, de CYP2C8, de CYP2C9 y de CYP2C19 *in vitro*. Sotorasib también es un inhibidor de CYP2C8, de CYP2D6 y de CYP3A *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que sotorasib es un inhibidor de la P-gp, de los transportadores de aniones orgánicos humanos OAT1/3 y OATP1B1 y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (15).

El tratamiento se administra de forma continuada y se mantiene hasta la progresión del tumor o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

No se requieren reducciones de dosis específicas ni por edad ni en insuficiencia renal. Tampoco en insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado sotorasib en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (CrCl < 60 ml/min). En consecuencia, se debe tratar a los pacientes con insuficiencia renal moderada, grave y terminal con precaución. En caso de insuficiencia hepática moderada o grave, la administración de sotorasib no está recomendada (15).

Farmacología

Sotorasib es un inhibidor selectivo de KRAS G12C (homólogo del oncogén vírico de sarcoma de rata Kirsten), que se une de forma covalente e irreversible a la cisteína específica de KRAS G12C. La inactivación de KRAS G12C por parte de sotorasib bloquea la transmisión de señales y la supervivencia de las células tumorales, inhibe el crecimiento celular y favorece la apoptosis de manera selectiva en tumores que albergan KRAS G12C, un impulsor oncogénico de la tumorigénesis. Además, sotorasib mostró actividad en modelos animales implantados con xenoinjertos de pacientes con tumores que presentaban la mutación KRAS G12C (15).

Eficacia (3,15,16,17)

Los datos de eficacia para la autorización condicional provienen del ensayo de fase I-II CodeBreaK 100 (20170543) que incluyó pacientes con mutaciones KRAS G12C. Se trata de un estudio multicéntrico, no controlado, con una primera fase de escalada de dosis y posteriormente cohortes de expansión en diferentes tumores sólidos con mutación KRAS G12C, fundamentalmente CPNM y cáncer colorrectal. El objetivo primario de la fase I fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de sotorasib y establecer la dosis recomendada para la fase II y, de forma secundaria, la seguridad, farmacocinética y evaluación preliminar de la tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) de acuerdo con los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) versión 1.1, evaluado por una revisión central independiente y enmascarada (RCIE).

En la fase I se incluyeron 129 pacientes con diferentes tipos de tumores (59 CPNM, 42 cáncer colorrectal, 28 otros tipos) previamente tratados, con una media de 3 líneas previas de tratamiento. La dosis se incrementó desde 180 mg a 960 mg una vez al día. En la fase II todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de 960 mg una vez al día (17). 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. En los 59 pacientes con cáncer de pulmón, las tasas de respuesta (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.

Resultados del estudio fase II – CodeBreaK 100 (3,15,16,17)

En el estudio fase II (16), se incluyeron 126 pacientes adultos, con CPNM localmente avanzado o metastásico, con mutaciones KRAS G12C, con progresión de la enfermedad después del tratamiento con inmunoterapia y/o quimioterapia basada en derivados del platino y tras terapia dirigida en el caso de identificarse mutaciones

oncogénicas conductoras accionables (15), con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 y al menos una lesión medible según criterios RECIST 1.1. El objetivo primario del estudio fue la TRO por RCIE. Como objetivos secundarios se incluyeron: la duración de la respuesta (DR), el control de la enfermedad (respuestas completas + respuestas parciales + enfermedad estable), la SLP, la supervivencia global (SG) y la seguridad. Como objetivo exploratorio, se planteó evaluar el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 y los módulos específicos para CPNM (QLQ LC13 y NSCLC SAQ).

Los pacientes con insuficiencia renal, hepática y metástasis cerebrales activas fueron excluidos del estudio. Tampoco se incluyeron pacientes con antecedentes de neoplasias hematológicas malignas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (*New York Heart Association* NYHA > clase II), angina inestable o arritmia cardíaca, ni pacientes con patología del tracto gastrointestinal que impidiese la administración oral de la medicación, o con síndrome de malabsorción, enfermedad inflamatoria gastrointestinal no controlada o necesidad de administración de nutrición por vía intravenosa. Los pacientes no podían haber recibido previamente un inhibidor directo de KRAS G12C.

La presencia de la mutación KRAS G12C se confirmó mediante una prueba validada (Qiagen theascreen® KRAS RQq PCR Kit).

Se incluyó un total de 126 pacientes que fueron tratados con sotorasib 960 mg una vez al día en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; 124 pacientes presentaban inicialmente al menos una lesión medible según RECIST v1.1, evaluado por RCIE, y fueron incluidos en el análisis de resultados de eficacia relacionados con la respuesta. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,5 meses (rango: de 0 a 15); se trataron a un 48% de pacientes durante ≥ 6 meses y a un 33% de pacientes durante ≥ 9 meses.

Las características basales de la población del estudio (n=126) se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes con CPNM del estudio CodeBreaK 100

	Pacientes con CPNM dosis de 960 mg una vez al día (N=126)
Edad (años)	63,5 (56,0 – 70,0)
Varón/Mujer (%)	50/50
Fumador actual/exfumador/ no fumador (%)	11,9/81,0/4,8
ECOG 0/1 (%)	30,2/69,8
Adenocarcinoma/escamoso (%)	95,2/0,8
Enfermedad estadio IV	96%
Metástasis cerebrales (%)	20,6

Tratamientos previos	2 (1-3)
Quimioterapia con platino (%)	89,7
Anti PD-1/ PD-L1 (%)	91,3
Terapias dirigidas (%)	30,9
Terapias biológicas (anti-VEGF)* (%)	23,8 (19,8)
Moléculas pequeñas** (%)	7,1
Mutaciones (%)	
KRAS G12C	100
TP53	10,3
STK11	5,6
* bevacizumab, ramucirumab	
**capmatinib, nintedanib, trametinib, vorolanib, RMC-4630, sitravatinib, cobimetinib	

Todos los pacientes habían recibido al menos 1 línea de tratamiento sistémico previo para el CPNM metastásico. La mediana de tratamientos previos recibidos fue de 2. El 42,9% recibió solo 1 línea de terapia previa, el 34,9 % recibió 2 y el 22,2 % recibió 3. El 91,3% de los pacientes había recibido quimioterapia previa (89,7% quimioterapia con platino), el 92,1% recibió inmunoterapia previa (91,3% anti-PD-1/PD-L1), el 81% recibió quimioterapia basada en platino y anti-PD-1/PD-L1 y el 30,9% había recibido terapias dirigidas (un 23,8% eran terapias biológicas, de las que el 19,8% fueron anti VEGF). El perfil de mutaciones fue KRAS G12C 100%, EGFR 2,4% y no había pacientes con mutación en ALK ni ROS-1. La localización de las metástasis extratorácicas halladas fue: 48% hueso, 21% cerebro y 21% hígado.

Se presentaron datos de eficacia con fecha de corte de datos 1 de diciembre de 2020 y 20 de junio de 2021 que se recogen en la tabla 2. Entre los 124 pacientes con enfermedad medible, la TRO revisada por un comité independiente fue del 37,1% (2,4% RC y 34,7% RP). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,35 meses (IC 95%: 1,2, 10,1), correspondiente a la primera evaluación radiológica. La mediana de SG fue de 12,5 meses, con un 67% de eventos en el momento del análisis de los datos. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 11 meses (IC 95%: 10,8 - 11,1 meses).

A partir de la fecha de corte de datos del 20 de junio de 2021, la mediana de duración de la respuesta (DR) estimada por el método de Kaplan-Meier para los 46 pacientes con respuesta fue de 11,1 meses (IC 95%: 6,9, 15,0). Las estimaciones de Kaplan-Meier para DR a los 6, 9 y 12 meses fueron del 71,2%, 55,7% y 45,1%, respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento para la DR estimada por el método de Kaplan-Meier fue de 15,3 meses (IC 95%: 15,2, 15,8).

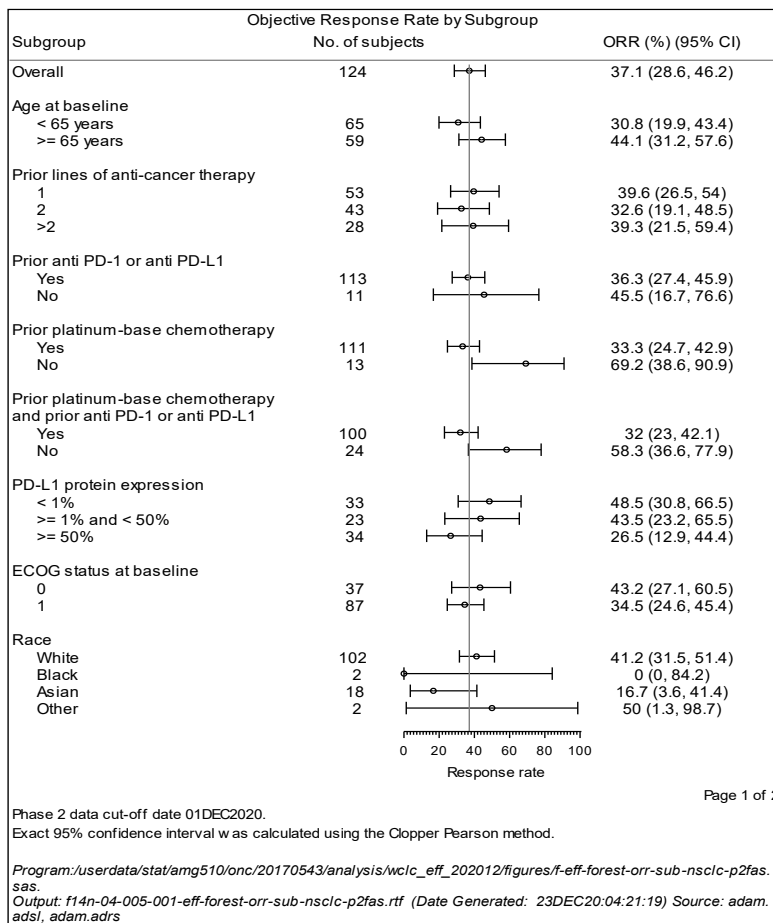
Tabla 2. Resultados de las principales variables de eficacia del estudio CodeBreak 100 en pacientes con CPNM con mutación KRAS G12C

	Pacientes con CPNM dosis de 960 mg cada 24 h (N=124)
Tasa de respuesta objetiva (TRO), n (%), (IC 95%)^{a,c}	46 (37,1) (28,6 – 46,2)
Respuestas completas (RC), n (%)	3 (2,4)
Respuestas parciales (RP), n (%)	43 (34,7)
Enfermedad estable (EE), n (%)	54 (43,5)
Progresión de la enfermedad (PE) (%)	20 (16,1)
No evaluable (%)	2 (1,6)
Tasa de control de la enfermedad (DCR), n (%)^c (RC+RP+EE) (IC 95%)	100 (80,6) (72,6, 87,2)
Duración de respuesta (DR)^{a, d}	
Nº respondedores	46
Mediana ^b , meses, (IC 95%) (Corte datos: 20-junio 2021)	11,1 (6,9 – 15,0)
Duración de la respuesta > 6 meses (%)	63
Tiempo hasta la respuesta (TTR), mediana, meses, (IC 95%)^c	1,35 (1,2, 10,1)
Supervivencia libre de progresión (SLP), mediana, meses, (IC 95%)^c	6,8 (5,1- 8,2)
Supervivencia global (SG), mediana, meses, (IC 95%)^c	12, 5 (10,0 – NA)
<p>* Estimada por el método de Kaplan-Meier</p> <p>IC = intervalo de confianza; DCR = tasa de control de la enfermedad; DR = duración de la respuesta; NA = no alcanzada; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RC=respuestas completas; RP=respuestas parciales; EE=enfermedad estable; PE=progresión de la enfermedad; TTR=tiempo hasta la respuesta.</p> <p>^a Resultado de eficacia relacionado con la respuesta</p> <p>^b Estimada con el método de Kaplan-Meier</p> <p>^c Basado en la fecha de corte de los datos de 1 de diciembre de 2020</p> <p>^d Basado en la fecha de corte de los datos de 20 de junio de 2021</p>	

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos para explorar la consistencia de la TRO entre los subgrupos. En la figura 1 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos de los pacientes con CPNM de la fase II del ensayo CodeBreak 100 en los que se evaluó la respuesta objetiva por revisión central (corte de datos del 1 de diciembre de 2020).

Figura 1. Forest-Plot del análisis de subgrupos con respuesta objetiva por revisión central (corte de datos del 1 de diciembre de 2020) - Fase II del ensayo CodeBreaK 100. Pacientes con CPNM, conjunto de análisis completo



El pequeño tamaño de los subgrupos junto con el hecho de que no hayan sido preespecificados, supone una limitación a la hora de obtener conclusiones. El beneficio en la TRO parece ser mayor en el subgrupo de pacientes que no han recibido previamente quimioterapia basada en platino, con o sin tratamiento combinado con anti-PD-L1, sin embargo, las diferencias observadas podrían deberse al pequeño tamaño de estos subgrupos. La aparente diferencia según la edad no presenta interacción y por tanto es compatible con el azar. En definitiva, no parece haber ningún subgrupo de pacientes que se beneficie más que el resto del tratamiento con sotorasib (3).

Se han publicado resultados del ensayo fase III CodeBreaK 200 (18). Los resultados de este ensayo se han presentado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés), tras el compromiso adquirido con el laboratorio titular en el momento de la autorización condicional de sotorasib. A fecha de realización de este informe, están siendo evaluados la EMA.

Resultados publicados del estudio fase III – CodeBreaK 200 (18,19)

CodeBreaK 200 (20190009) es un estudio de fase III, aleatorizado (1:1), abierto y con control activo, que compara sotorasib con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado, irreseccable o metastásico con la mutación KRAS G12C que incluye a 345 pacientes (171 sotorasib y 174 docetaxel) con progresión de la enfermedad después de recibir al menos un tratamiento sistémico previo (quimioterapia basada en platino y un inhibidor del punto de control inmunitario, ya sea administrado de forma conjunta o como líneas de terapia individuales, salvo contraindicación). Los

pacientes elegibles tenían un CPNM con mutación G12C de KRAS, localmente avanzado y no reseccable o metastásico, previamente tratado. Se excluyeron los pacientes que tenían metástasis cerebrales activas y puntuaciones de estado funcional ECOG >1. Los pacientes se estratificaron según las líneas de terapia previa, la raza (asiática vs. no asiática) y antecedentes de afectación del SNC (sí vs. no). La variable principal es la SLP evaluada por RCIE y las variables secundarias clave son la SG, la TRO y los resultados comunicados por los pacientes.

Los datos de eficacia del estudio CodeBreak 200, a fecha de corte de datos del 2 de agosto de 2022 (18), tras una mediana de seguimiento de 17,7 meses (IC 95%: 16,4-20,1), mostraron una mediana de SLP (variable principal) de 5,6 meses (IC 95%: 4,3-7,8) con sotorasib y de 4,5 meses (IC 95%: 3,0-5,7) con docetaxel con el 71% de eventos en el brazo de sotorasib y el 58% en el brazo de docetaxel (HR 0,66; IC 95%: 0,51-0,86; p=0,0017), diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos. La tasa de SLP a los 12 meses fue del 24,8% vs. 10,1%, respectivamente. La TRO evaluada por revisión central independiente enmascarada fue del 28,1% con sotorasib y del 13,2% con docetaxel (p<0,001) con mediana de duración de la respuesta de 8,6 vs. 6,8 meses, respectivamente y tasa de control de la enfermedad del 82,5% vs. 60,3%, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias en SG (variable secundaria clave) entre los grupos de tratamiento (mediana de SG de 10,6 meses (IC 95%: 8,9-14,0) en el grupo de sotorasib y de 11,3 meses (IC 95%: 9,0-14,9) en el grupo de docetaxel [HR 1,01; IC 95%: 0,77-1,33; p = 0,53]) (18). Se permitió el cruce de pacientes del brazo de docetaxel al de sotorasib (26%).

Las curvas de Kaplan-Meier de SLP y SG del estudio CodeBreak 200 a fecha de corte de datos de 2 de agosto de 2022, se muestran en las figuras 2 y 3, respectivamente.

Figura 2. Análisis de Kaplan Meier de SLP (variable principal). Estudio CodeBreak 200, análisis de datos a 2 agosto 2022 (18).

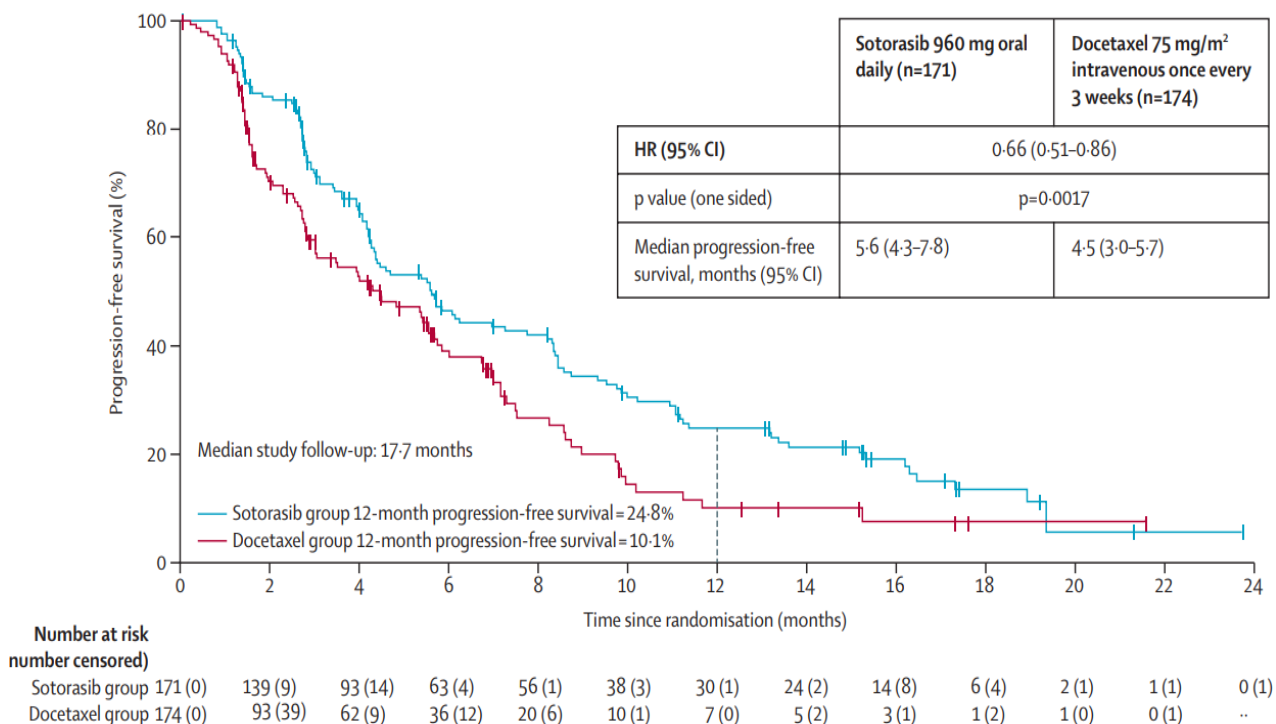
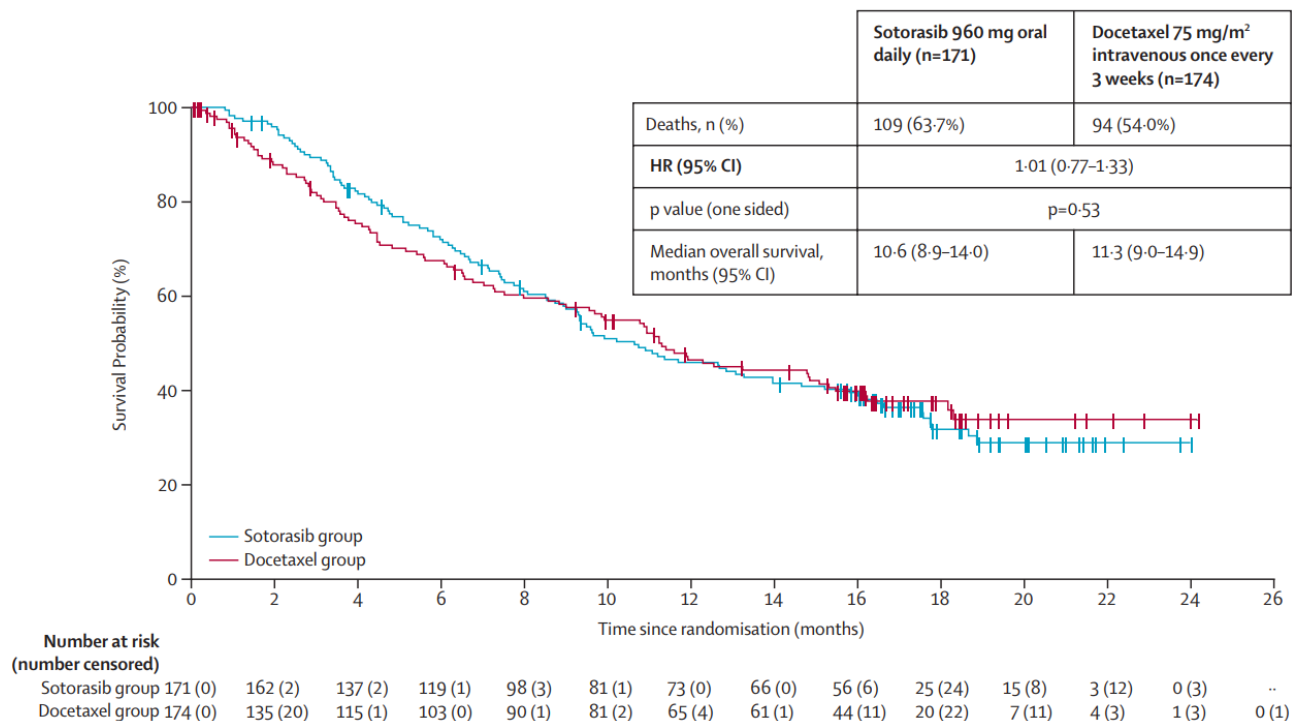


Figura 3. Análisis de Kaplan Meier de SG (variable secundaria). Estudio CodeBreak 200, análisis de datos a 2 agosto 2022 (18).



Seguridad (3,15,16,17)

A fecha de corte de datos del ensayo CodeBreak 100 de 1 de diciembre de 2020, un total de 456 sujetos habían recibido sotorasib en monoterapia a cualquier dosis y en pacientes con diferentes tipos de tumores. De estos, 200 pacientes tenían CPNM y recibieron la dosis recomendada de 960 mg una vez al día. Entre los 200 pacientes, 141 (70%) había suspendido el tratamiento; principalmente por progresión de la enfermedad (54%) y por efectos adversos (9%).

De los 126 sujetos que participaron en el ensayo de fase II, 95 (75,4%) finalizaron el tratamiento con sotorasib: 75 (59,5%) por progresión, 11 (8,7%) por efectos adversos (EA), 5 (4%) por decisión del paciente, 2 (1,6%) por fallecimiento, 1 (0,8%) por falta de adherencia y 1 (0,8%) por cumplir requisitos para recibir otro tratamiento.

Los pacientes con CPNM fueron tratados con sotorasib una mediana de 24 semanas, y el 46% y el 10% recibieron tratamiento durante ≥ 6 y ≥ 12 meses, respectivamente. La exposición fue ligeramente menor para todos los tipos de tumores o la población total en monoterapia (mediana de 18,0 semanas) que para los pacientes con CPNM. La intensidad media relativa de la dosis fue del 90% para los pacientes con CPNM.

De los 200 pacientes con CPNM evaluados para la seguridad, el 98,5% de ellos presentaron algún EA y en el 68,5% fueron EA relacionados con el tratamiento. Un 61% de los pacientes tratados presentaron EA de grado ≥ 3 (20,5% EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento), el 52,5% EA graves, de los que el 7% fueron EA graves relacionados con el tratamiento. Un 9% de los pacientes suspendieron el tratamiento por EA, de los que en un 6% estuvieron relacionados con el tratamiento y en el 2,5% fueron EA graves.

Ninguna de las muertes que se produjeron fue considerada relacionada con el fármaco.

Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento en los pacientes con CPNM fueron diarrea (43,5%), elevación de las transaminasas (39%), náuseas (28%), fatiga (24,5%), artralgia (19,5%) y vómitos (17%). Los EA de grado 3-4 más frecuentes fueron neumonía (7,5%), elevación de las transaminasas ALT y AST (7,5 y 6,5%, respectivamente), derrame

pleural (6%) y diarrea (5%). Los EA graves más frecuentes en los pacientes con CPNM fueron neumonía (8%), derrame pleural (4%), insuficiencia respiratoria (4%), dolor de espalda (3%) y disnea (2,5%). El aumento de ALT, las náuseas y la neumonitis se consideraron EA graves relacionados con sotorasib (1% cada uno).

Algunos EA se consideraron de especial interés, como la hepatotoxicidad: el 15% de los pacientes con CPNM presentaron hepatotoxicidad grado ≥ 3 , con elevación de ALT (7,5%), AST (6,5%), elevación de fosfatasa alcalina (4%) y elevación de gamma-glutamilttransferasa (GGT) (2,5%). La toxicidad renal también se consideró de especial interés (el 3% de los pacientes con CPNM presentó toxicidad renal de grado ≥ 3 , que se asoció mayoritariamente a hiponatremia). Asimismo, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis también fue un EA de especial interés (ocurrió en el 0,8% de los pacientes siendo en todos los casos de grado ≥ 3).

En los pacientes con CPNM se observaron 35 casos de EA de grado 5 (17,5%). Los EA con desenlace fatal informados para más de un paciente incluyeron: CPNM (8 [4%] pacientes), metástasis del mismo (4 [2%]), insuficiencia respiratoria (5 [2,5%]), neumonía (3 [1,5%]), paro cardíaco (2 [1%]) y neoplasia pulmonar maligna (2 [1%]), ninguno de los cuales fue relacionado con el tratamiento por el investigador.

No se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes. Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de sotorasib en pacientes ≥ 75 años, si bien los resultados no sugieren que se requiera un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La incidencia de EA tendió a ser numéricamente menor para los hombres en comparación con las mujeres. No es posible saber si estos representan verdaderas diferencias en la toxicidad por grupo de sexo o reflejan otras circunstancias. Los EA (incluidos EA de grado > 3 y EA graves) tendió a ser numéricamente menor para el subgrupo de pacientes asiáticos en comparación con el subgrupo de pacientes de raza blanca.

Las interrupciones/reducciones de la dosis por EA se informaron en el 35,5% de los pacientes con CPNM (71 de 200 sujetos). Los EA más frecuentes que llevaron a la reducción/interrupción de la dosis fueron: diarrea (8%), aumento de ALT (8%), aumento de AST (8%), aumento de fosfatasa alcalina (ALP) en sangre (3,5%), náuseas (3%) y neumonía (3%). En 42 (21%) pacientes fueron EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la reducción de la dosis o la interrupción de sotorasib. Los más frecuentes ($\geq 1\%$) fueron: diarrea (7,5%), aumento de AST (7,5%), aumento de ALT (7%), náuseas (3%), aumento de ALP en sangre (2,5%), función hepática anormal (1%) y vómitos (1,5%).

Dieciocho de 200 sujetos con CPNM (9%) tuvieron EA que llevaron a la interrupción del tratamiento con sotorasib. Los informados con mayor frecuencia fueron: daño hepático inducido por fármacos (1,5%), aumento de ALT (1,5%), aumento de AST (1,5%), aumento de ALP en sangre (1%) y neumonitis (1%).

Por el momento, hay datos limitados sobre el impacto de los criterios de modificación de dosis en la resolución de los EA.

En el contexto de una autorización condicional, se deberán proporcionar datos de seguridad adicionales.

En el estudio CodeBreak 200 (18) a fecha de corte de datos de 2 de agosto de 2022, tras una mediana de seguimiento de 17,7 meses (IC 95%: 16,4-20,1), se informaron EA por cualquier causa relacionados con el tratamiento en el 98% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento, EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en el 33,1% vs. 40,4% con sotorasib y docetaxel, respectivamente. Los EA de grado ≥ 3 relacionados con sotorasib más comunes fueron diarrea (12%), aumento de ALT (8%) y aumento de AST (5%) y en el grupo de docetaxel fueron neutropenia (12%), fatiga/astenia (6%) y neutropenia febril (5%). Los EA graves relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes con docetaxel (11% sotorasib vs. 23% docetaxel). Los EA relacionados con sotorasib que llevaron a suspender el tratamiento fueron eventos de hepatotoxicidad. En un análisis post-hoc se encontró una mayor incidencia de eventos grado ≥ 3 y hepatotoxicidad en pacientes que habían sido tratados con inmunoterapia 2,6 meses previos al inicio de tratamiento

con sotorasib en comparación con la población que la habían recibido con más de 2,6 meses de diferencia. Se informaron EA fatales relacionados con el tratamiento en un paciente (<1%) en el grupo sotorasib (enfermedad pulmonar intersticial) y en dos pacientes (1%) en el grupo de docetaxel (íleo y fallo multiorgánico). Se informaron interrupciones de dosis por EA relacionados con el tratamiento en el 36% vs. 15% de los pacientes que recibieron sotorasib vs. docetaxel, respectivamente, reducciones de dosis en el 15% vs. 27% y suspensiones del tratamiento en el 10% vs. 11%, respectivamente. El perfil de toxicidad fue diferente, con más diarrea y elevación de enzimas hepáticas para sotorasib, y más alopecia, astenia y anemia para docetaxel.

Los resultados de los cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) fueron favorables a sotorasib (retraso del tiempo al deterioro del estado general de salud, actividad física y en los síntomas relacionados con el cáncer, disnea y vómitos) en comparación con docetaxel, aunque, según el análisis estadístico preespecificado en el estudio, no se analizaron estos datos al no alcanzar diferencias significativas en SG y tener el estudio un diseño jerárquico para el análisis de esta variable, por lo que los datos se consideran descriptivos. Además, se debe tener en consideración la naturaleza abierta del ensayo y datos limitados de 12 semanas a la hora de interpretar estos resultados (18).

Discusión

El tratamiento de segunda línea generalmente tiene como objetivo prolongar la supervivencia, aliviar los síntomas causados por el cáncer avanzado y mejorar la calidad de vida del paciente.

Sotorasib ha mostrado actividad en pacientes con CPNM avanzado o metastásico portadores de la mutación KRAS G12C que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia concomitante, así como en pacientes que habían recibido inmunoterapia en monoterapia sola, y en pacientes que habían recibido terapias frente a mutaciones oncogénicas dirigidas, si estas se encontraban presentes (EGFR, ALK, y ROS1). Los datos provienen de un estudio fase I/II (CodeBreaK 100) que incluyó principalmente pacientes con CPNM y cáncer colorrectal (3). La evaluación de la eficacia y seguridad de sotorasib se basa en el análisis de los datos de la cohorte de pacientes con CPNM. Las características de los pacientes analizados son representativas de lo que es esperable en pacientes con CPNM avanzados o metastásicos con esta mutación.

Los resultados obtenidos con sotorasib en tasas de respuestas (variable principal) en el ensayo CodeBreaK 100 [TRO del 37,1% (RC 2,4% y RP 34,7%)] resultan aceptables en el contexto de pacientes con enfermedad metastásica que ya no son candidatos a inmunoterapia ni quimioterapia basada en platino, si bien, se desconoce cómo las respuestas objetivas afectan a los resultados clínicos a largo plazo. La duración de la respuesta de 11,1 meses apoya los resultados en tasas de respuesta. También la mediana de duración de la respuesta (11,1 meses), mediana de SLP (6,8 meses) y mediana de SG (12,5 meses), con un 35% de pacientes vivos a los dos años (20), se consideran aceptables. Respecto a la eficacia en pacientes con metástasis cerebrales, en este estudio no se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas.

En el análisis de subgrupos del ensayo CodeBreaK 100 no parece haber ningún grupo de pacientes que se beneficie especialmente del tratamiento con sotorasib, si bien el reducido número de pacientes de cada subgrupo no permite obtener conclusiones en este sentido.

Los resultados de eficacia del ensayo de fase II de un único brazo CodeBreaK 100 muestran diferencias con los del estudio de fase III CodeBreaK 200 con comparador (docetaxel), en la mediana de SLP (6,8 vs. 5,6 meses), mediana de SG (12,5 vs. 10,6 meses) y en TRO (37,1% vs. 28,1%), respectivamente (3,18), si bien estos estudios presentan diferencias notables en el diseño y en la población a estudio como son la región geográfica, la presencia de metástasis cerebral al

inicio (23% vs. 34%), el tratamiento previo (en el estudio CodeBreak 200 el 98% de los pacientes recibieron quimioterapia e inmunoterapia, frente al 83% en el estudio CodeBreak 100).

Respecto a la seguridad, el estudio CodeBreak 100 al carecer de brazo control, no es posible diferenciar cuales de los EA podrían estar más relacionados con la enfermedad. Los EA principalmente relacionados con sotorasib fueron reacciones gastrointestinales, aumento de las enzimas hepáticas y trastornos generales (diarrea, elevación de las transaminasas, náuseas, fatiga, vómitos y artralgia) y los EA de grado 3-4 fueron neumonía, elevación de transaminasas, diarrea y derrame pleural, que se pudieron manejar mediante interrupción del tratamiento y posterior reducción de la dosis. Otro efecto secundario al que hay que prestar especial atención es la hepatotoxicidad (se comunicó en el 28,5% de los pacientes, siendo de grado ≥ 3 en el 15%), por lo que se debe monitorizar la función hepática de los pacientes antes del inicio del tratamiento, con pruebas más frecuentes en pacientes que desarrollan elevaciones de transaminasas y/o bilirrubina. La toxicidad renal también fue un efecto secundario de interés (17% de los pacientes con CPNM), siendo la más frecuente la hiponatremia (8%). Un 52,5% de los pacientes presentó EA graves y un 17,5% fallecieron durante el tratamiento, pero no se consideró que estas muertes estuvieran relacionadas con sotorasib. El tratamiento en los pacientes con CPNM que recibieron la dosis recomendada de 960 mg una vez al día se suspendió en el 9% (en el 6% por EA relacionados con el tratamiento). Sin embargo, es difícil determinar en qué medida se puede atribuir un EA determinado a la enfermedad subyacente o al fármaco del estudio, al tratarse de un ensayo de un solo brazo sin comparador, como ya se ha comentado.

Los datos de seguridad disponibles del estudio CodeBreak 200 están en línea con los del estudio CodeBreak 100, siendo en general sotorasib bien tolerado, con menor frecuencia de EA de grado ≥ 3 y EA graves relacionados con el tratamiento que el docetaxel (33,1% vs. 40,4% y 11% vs. 23%, respectivamente). Siendo la diarrea, el aumento de AST y ALT los EA de grado ≥ 3 más frecuentes relacionados con sotorasib (18). El tiempo hasta el deterioro (tos, disnea, función física, estado de salud global) fue más prolongado en los pacientes que recibieron sotorasib en comparación con los pacientes que recibieron docetaxel, si bien, estos datos son exploratorios. Comparado con docetaxel y teniendo en cuenta que se trata de un estudio abierto, el tratamiento con sotorasib mantuvo la calidad de vida de los pacientes a las 12 semanas. Se ha notificado un caso de hepatitis grave relacionada con el sistema inmunitario en un paciente que recibió sotorasib después de la inmunoterapia (menos de 2,6 meses) (21).

Las principales limitaciones del ensayo CodeBreak 100 relacionadas con la eficacia de sotorasib se deben al carácter no controlado del ensayo que impide conocer el beneficio real que aporta, especialmente en las variables con mayor relevancia clínica (SLP, SG). Además, es inherente a los ensayos de un solo brazo que la selección de los pacientes podría afectar a la magnitud de la TRO y la SLP. La ausencia de comparador y el uso de una variable intermedia (TRO) como variable principal de eficacia son limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos. Por otra parte, los datos de eficacia de sotorasib en la indicación evaluada, proceden de un número reducido de pacientes (124 pacientes con CPNM con mutación KRAS G12C), con un tamaño de muestra pequeño en cada subgrupo, por lo que la interpretación de los análisis de subgrupos se ve obstaculizada y no se puede llegar a una conclusión sobre si estos factores son predictivos o pronósticos. De igual forma, los datos de seguridad provienen de un número reducido de pacientes con escaso seguimiento, que no permite conocer el perfil de seguridad de sotorasib a largo plazo. Además, la falta de comparador en el ensayo CodeBreak 100 dificulta caracterizar su perfil de seguridad.

Los datos de supervivencia obtenidos con sotorasib en el ensayo CodeBreak 100 son superiores a la supervivencia esperada según controles históricos para esta misma población con las terapias de segunda y tercera línea actualmente aprobadas (supervivencia a los 2 años con docetaxel en pacientes con adenocarcinoma pulmonar del 13%) (22).

Teniendo en cuenta los resultados del estudio Code Break 200, el beneficio clínico con sotorasib sería en todo caso modesto, ligado si acaso a una posible mejora en calidad de vida o en el perfil de toxicidad, pero con incertidumbres importantes que podrían cuestionar su relevancia.

Estas limitaciones han sido en parte abordadas en el estudio CodeBreak 200 (18) ya comentado, pero este ensayo, también adolece de limitaciones importantes: la eficacia del brazo de control (docetaxel) fue inferior al mejor estándar de atención, y se permitió el cruce de pacientes a la progresión del brazo de docetaxel al de sotorasib (26%), lo cual dificulta valorar diferencias en la SG entre los dos tratamientos y estimar la magnitud del efecto en SG. Además, las modificaciones del protocolo una vez iniciado, con reducción del tamaño de la muestra, no permitirá contar con la potencia necesaria para detectar una diferencia estadística en la SG. En cuanto a los resultados de SLP, estos son diferentes a lo observado en otros esquemas de tratamiento evaluados en ensayos de fase III con docetaxel como comparador (23). Así, en el estudio IFCT-1103 ULTIMATE (24), los pacientes con CPNM no escamoso (la histología con más mutaciones de KRAS) después de una o dos líneas previas de terapia, incluida una línea de quimioterapia con doblete de platino, se aleatorizaron a recibir paclitaxel más bevacizumab o docetaxel, siendo la mediana de SLP favorable a la combinación (HR=0,61; IC 95 %: 0,44, 0,86; p =0,005). En el ensayo REVEL (25), los pacientes con CPNM que progresaron durante o después de una quimioterapia basada en platino recibieron docetaxel más ramucirumab o docetaxel, siendo la mediana de la SLP favorable a la combinación (HR=0,76; IC 95%: 0,68, 0,86; p<0,0001) y con beneficio en SG (HR=0,86; IC 95%:0,75, 0,98; p = 0,023). No obstante, en el protocolo del estudio CodeBreak 200 se justifica la elección de docetaxel frente a la combinación docetaxel+ramucirumab por tener una ganancia poco relevante en SG (1,4 meses) y peor perfil de toxicidad. También hay limitaciones en los datos de calidad de vida, ya que esta se analizó solo desde el inicio hasta la semana 12, un período de tiempo limitado para evaluarla.

Por otra parte, hay datos limitados sobre la eficacia de sotorasib en el sistema nervioso central (SNC), ya que los ensayos clínicos excluyeron a los pacientes con metástasis cerebrales activas. En un análisis exploratorio del estudio CodeBreak 200, planificado previamente, en pacientes con enfermedad previa del SNC, la mediana del tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad en el SNC, según la evaluación del investigador, se retrasó con sotorasib comparado con docetaxel (15,8 meses vs. 10,5 meses; HR 0,52 [IC 95%: 0,26-1,0]) (18). El estudio 20190135 de fase Ib, actualmente en marcha, permitirá conocer la eficacia de sotorasib en pacientes con metástasis cerebrales activas.

Adagrasib, ha recibido recientemente la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la European Medicines Agency (EMA), recomendando la concesión de una autorización de comercialización condicional, para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación KRAS G12C, y progresión de la enfermedad después de al menos una terapia sistémica previa, en base a los resultados del ensayo de fase II KRYSTAL-1 (estudio 849-001) (26).

En el ensayo clínico de fase I/II KRYSTAL-1 (NCT03785249) (27) de un solo grupo, abierto de cohortes de expansión múltiple, evaluó el uso del adagrasib en pacientes con tumores sólidos en estadio avanzado. En la cohorte pivotal de eficacia, la cohorte A, se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico y mutación KRAS G12C, que habían recibido terapia con un derivado del platino y un inhibidor del punto de control inmunitario (anti-PD-1 y anti-PD-L1) (28). La identificación de una mutación KRAS G12C se determinó de manera prospectiva en tejido tumoral mediante laboratorios locales usando secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) o secuenciación de Sanger. Fueron excluidos de la cohorte pivotal los pacientes con metástasis cerebrales activas, meningitis carcinomatosa, antecedentes de hemoptisis importante o hemorragia y los tratados previamente con un inhibidor de KRAS G12C (28). Los pacientes recibieron adagrasib 600 mg oralmente dos veces al día como monoterapia hasta una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. En la cohorte se incluyeron 116 pacientes con mutación KRAS G12C (fecha corte 15 de octubre de 2021, que fueron tratados durante una mediana de tiempo de 5,7 meses y media de 7 meses, con mediana de seguimiento

de 12,9 meses); el 98,3% había recibido previamente quimioterapia con platino e inmunoterapia (anti-PD-1 y anti-PD-L1), con una mediana de 2 líneas de tratamiento previo (intervalo: de 1 a 7). La histología del tumor fue adenocarcinoma para el 97,4% de los pacientes, y el 88,8% de los pacientes presentaban enfermedad metastásica. La variable primaria de eficacia para la cohorte A fue la TRO de acuerdo con RECIST v1.1, una variable secundaria fue la DR. Ambas variables se evaluaron mediante RCIE. La TRO confirmada en la población por intención de tratar fue del 41,4% (IC 95%, 32,3-50,9), con un 0,9% de RC y 40,5% de RP. La mediana de DR en los 48 pacientes con respuesta objetiva, fue de 8,5 meses (IC 95%, 6,2-13,8), con el 58,3% de respuestas \geq 6 meses (28). Se logró el control de la enfermedad en el 79,5% de los pacientes (IC 95%, 70,8-86,5%) y la mediana de SLP fue de 6,5 meses (IC 95%, 4,7-8,4). A fecha de corte de 15 de enero de 2022 (mediana de seguimiento, 15,6 meses), la mediana de SG fue de 12,6 meses (IC 95%, 9,2-19,2). En 33 pacientes con enfermedad metastásica estable en el SNC tratada previamente, la TRO intracraneal confirmada fue del 33,3% (IC 95%, 18,0-51,8%). En cuanto al perfil de toxicidad, los EA adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 97,4% de los pacientes, EA de grado 1 o 2 en el 52,6% y EA de grado \geq 3 en el 44,8 % (incluidos dos eventos de grado 5). Los EA llevaron a interrumpir el tratamiento en el 6,9% de los pacientes. Los EA más comunes fueron diarrea, náuseas, fatiga, vómitos, disnea, elevación de la creatinina sérica, aumento de ALT, aumento de AST y disminución del apetito (27).

La escala de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS v1.1) (29) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Con la escala ESMO-MCBS v1.1 y los datos del estudio CodeBreak 100 (16,17) se aplicaría el formulario 3 (estudios de un solo brazo, enfermedades con necesidades no cubiertas y con TRO o SLP como variables primarias de eficacia), sotorasib obtiene una puntuación de "3" (30). Con los datos del estudio CodeBreak 200 (18) para sotorasib se aplicaría el formulario 2b (estudios con tratamientos no curativos con SLP como variable principal de eficacia), con el que se obtiene una puntuación de "3" (mediana de SLP con el tratamiento estándar \leq 6 meses; HR \leq 0,65 pero ganancia en SLP $<$ 1,5 meses; y un punto adicional por mejora en la calidad de vida). Para adagrasib, con los datos del ensayo de fase I/II KISTAL-1 (27) se aplicaría el formulario 3 (estudios de un solo brazo y con TRO como variable primaria de eficacia), con el que se obtiene una puntuación de "2" al ajustar por la toxicidad (31). Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3, la relevancia del beneficio clínico es de no relevante a moderada.

Hasta ahora, los pacientes con CPNM con mutación KRAS G12C recibían el estándar de tratamiento de pacientes con CPNM que no tienen una mutación conductora. El tratamiento sistémico estándar de primera línea para pacientes con CPNM avanzado que carece de una mutación conductora es la quimioterapia citotóxica basada en platino y/o inmunoterapia con inhibidor del punto de control PD-1/PD-L1. En pacientes con CPNM avanzado o metastásico que no son susceptibles de recibir terapia dirigida, la primera línea de tratamiento es la inmunoterapia, con o sin doblete de quimioterapia basada en platino (típicamente cisplatino/pemetrexed); pembrolizumab si la expresión de PD-L1 es superior al 50% o bien quimioterapia más inmunoterapia cuando PD-L1 sea inferior al 50%. Como segunda línea, quimioterapia basada en platino en el primer caso o docetaxel (en monoterapia o junto con nintedanib) en el segundo (32). En el caso de que no se hubiera utilizado inmunoterapia en primera línea, cada vez menos probable, el uso de un inhibidor PD-1/PD-L1 sería la opción más recomendable en segunda línea. El beneficio de una segunda línea de quimioterapia tras una primera línea con quimioterapia basada en platino e inmunoterapia es escaso. No existen ensayos que demuestran el beneficio de la quimioterapia en esta situación. Docetaxel, asociado o no a nintedanib es la opción recomendada en CPNM no escamoso.

En pacientes con CPNM avanzado o metastásico las terapias de segunda línea han mostrado TRO entre 5,5 y 13% con quimioterapia (típicamente un taxano) y entre 9,7 y 22,5% en el caso de quimioterapia más un inhibidor de VEGFR (por ejemplo, docetaxel/ramucirumab) (25,33). Estos no son datos específicos en pacientes con mutación KRAS G12C. Por

tanto, las tasas de respuesta en el estudio CodeBreak 100, del 37,1% son aceptables en este contexto. Respecto a los resultados de SLP y SG publicados de las alternativas de segunda línea son, respectivamente, de 2,8 a 4,2 meses y de 6 a 11,4 meses para la quimioterapia en monoterapia y de 4,8 a 5,4 meses y de 9,9 a 12,6 meses con quimioterapia más inhibidor de VEGFR (32,33). En el estudio CodeBreak 100, los resultados de SLP y SG fueron de 6,8 y 12,5 meses, respectivamente, si bien hay que tener en cuenta que la madurez de los datos de SLP y SG fue del 66,9% y del 46,8% respectivamente en el momento del corte de datos (3). Un análisis de 174 pacientes con CPNM KRAS G12C mutado tratados con sotorasib en el estudio fase I/II CodeBreak 100 con un seguimiento de 24,9 meses (fecha de corte 22 de febrero de 2022) ha reportado una tasa de supervivencia a los 2 años del 35% (20), si bien estos resultados están pendientes de publicar.

La inmunoterapia en segunda o tercera línea después de la quimioterapia de primera línea basada en platino no sería una alternativa en pacientes con CPNM con mutación KRAS G12C.

Nintedanib en combinación con docetaxel también está aprobado en pacientes con CPNM avanzado después de una primera línea de quimioterapia en base a los resultados del estudio LUME-Lung 1 de fase III, en el que se obtuvieron medianas de SLP de 4,2 meses y 2,8 meses con nintedanib y docetaxel, respectivamente (HR=0,84; IC 95%: 0,71, 1,0, p=0,485), mediana de SG de 12,6 y 10,3 meses, respectivamente (HR=0,83; IC 95%: 0,70, 0,99, p=0,0359) y una tasa de respuesta objetiva del 4,7% frente a 3,6%, respectivamente (34). En base a la evidencia disponible hasta el momento, los pacientes candidatos a recibir tratamiento de segunda línea con nintedanib en combinación con docetaxel serían aquellos en los que el estado de la mutación activadora EGFR no se conoce o es negativa tras una primera línea de quimioterapia siempre y cuando la primera línea no haya incluido docetaxel o inhibidores del VEGF, con excepción de bevacizumab (35). Sin embargo, en la práctica habitual casi un tercio de pacientes están excluidos para poder recibir combinaciones con antiangiogénicos por el riesgo de sangrado.

Conclusión

Sotorasib y adagrasib han recibido una autorización condicional para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con la mutación KRAS G12C que han progresado tras haber recibido al menos una línea de tratamiento.

Sotorasib en el ensayo fase II (CodeBreak 100) abierto, no aleatorizado, no controlado, multicohorte, ha mostrado una TRO evaluada por RCIE del 37,1% (2,4% RC y 34,7% RP), mediana de DR de 11,1 meses, mediana de SLP de 6,8 meses y mediana de SG de 12,5 meses.

Los resultados del ensayo fase III (CodeBreak 200) de sotorasib vs. docetaxel aunque son favorables a sotorasib en SLP (variable principal) y TRO, no encontraron diferencias en SG (variable secundaria clave). Con una mediana de seguimiento de 17,7 meses, la mediana de SLP fue de 5,6 meses con sotorasib y de 4,5 meses con docetaxel (HR 0,66; IC 95%: 0,51-0,86; p=0,0017), la TRO evaluada RCIE fue del 28,1% con sotorasib y del 13,2% con docetaxel (p<0,001), mediana de DR de 8,6 vs. 6,8 meses, respectivamente, sin diferencias en SG entre los grupos de tratamiento (mediana de SG de 10,6 meses en el grupo de sotorasib y de 11,3 meses en el grupo de docetaxel [HR 1,01; IC 95%: 0,77-1,33; p = 0,53]).

Por lo que se refiere a la seguridad, en el ensayo fase II (Code Break 100) los EA más frecuentes fueron diarrea, elevación de las transaminasas, náuseas, fatiga/astenia, vómitos y artralgia. Entre los EA de grado 3-4 destacan neumonía, elevación de transaminasas, diarrea y derrame pleural. También se debe prestar atención a la hepatotoxicidad, monitorizando la función hepática de los pacientes. El tratamiento se interrumpió en el 75,4% de los pacientes (en el 8,7% por EA) y ninguna de las muertes ocurridas se consideró que estuviera relacionada con sotorasib. En cuanto a los datos del ensayo fase III (Code Break 200), no se observaron casos de neumonía ni de derrame pleural en el brazo de sotorasib, siendo el resto del perfil de seguridad similar a lo observado en el estudio previo. En general,

los EA observados en el tratamiento con sotorasib pueden manejarse interrumpiendo y/o reduciendo la dosis para mejorar la tolerabilidad. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes con CPNM.

Con los datos actualmente disponibles y teniendo en cuenta factores como el pronóstico desfavorable que presentan estos pacientes, la no disponibilidad de opciones de tratamiento con un beneficio claramente relevante, y que se trata de una autorización de comercialización condicional, sotorasib es una opción de tratamiento en pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación KRAS G12C confirmada que hayan recibido al menos una línea de tratamiento sistémico previa, tras la evaluación individual del riesgo/beneficio, considerando el perfil de seguridad y las comorbilidades de los pacientes.

Sotorasib se administra hasta la progresión del tumor o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

No se dispone de ensayos comparativos de sotorasib frente a adagrasib, por lo que no se conoce la eficacia comparada de un fármaco sobre otro.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECp), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento similares.

Nombre	Lumykras® (sotorasib)	Krazati® (adagrasib)
Presentación	Lumykras® 120 mg comprimidos recubiertos con película	Krazati® 200 mg comprimidos recubiertos con película
Posología	<p>La dosis recomendada es de 960 mg de sotorasib (ocho comprimidos de 120 mg) una vez al día, a la misma hora cada día. Se recomienda el tratamiento hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.</p> <p>La dosificación se debe modificar en función de la toxicidad. En el caso de que se produzcan toxicidades, se permiten un máximo de dos reducciones de dosis. En la primera reducción la dosis recomendada es de 480 mg (cuatro comprimidos de 120 mg) una vez al día y en la segunda reducción de dosis, 240 mg (dos comprimidos de 120 mg) una vez al día.</p> <p>El tratamiento se debe interrumpir si el paciente es incapaz de tolerar la dosis mínima de 240 mg una vez al día.</p>	<p>La dosis recomendada es de 600 mg (tres comprimidos de 200 mg) dos veces al día. Se recomienda el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.</p> <p>La dosificación se debe modificar en función de la toxicidad. En el caso de que se produzcan toxicidades, se recomienda en la primera reducción de dosis administrar dos comprimidos de 200 mg (400 mg) dos veces al día y en la segunda reducción de la dosis, tres comprimidos de 200 mg (600 mg) una vez al día.</p>
Indicación aprobada en FT	<p>En monoterapia para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación KRAS G12C y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo.</p> <p>Antes de comenzar el tratamiento debe confirmarse la presencia de una mutación KRAS G12C mediante una prueba validada</p>	<p>En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación KRAS G12C y progresión de la enfermedad tras al menos una línea de tratamiento sistémico previo.</p> <p>Antes de comenzar el tratamiento debe confirmarse la presencia de una mutación KRAS G12C mediante una prueba validada</p>
Efectos adversos	Anemia, cefalea, tos, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, fatiga, pirexia, ALT y AST elevadas.	Anemia, recuento de linfocitos disminuido, hiponatremia, apetito disminuido, diarrea, náuseas, vómitos, mareo, intervalo QT de electrocardiografía prolongado, lipasa y amilasa elevadas, hepatotoxicidad, creatinina en sangre elevada, fatiga, edema periférico.
Utilización de recursos	Dispensación hospitalaria	Dispensación hospitalaria
Conveniencia	<p>Administración por vía oral que permite la toma en domicilio</p> <p>Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se deben tragar enteros. No hay datos que respalden la administración si los comprimidos se han masticado, triturado o dividido, pero sí se pueden dispersar en agua.</p> <p>Administración en pacientes con dificultades para tragar alimentos sólidos: dispersar los comprimidos, sin triturarlos, en 120 ml de agua sin gas a temperatura ambiente. No se debe utilizar otro líquido. Los pacientes deben remover el agua hasta que los comprimidos se dispersen en fragmentos pequeños (el comprimido no se disolverá por completo) y debe beberse de inmediato. La mezcla tendrá un color de amarillo pálido a brillante. El recipiente se debe enjuagar con otros 120 ml de</p>	<p>Administración por vía oral que permite la toma en domicilio</p> <p>Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua. La administración con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.</p> <p>Administración a pacientes con dificultades para tragar alimentos sólidos: dispersar los comprimidos en 120 ml de agua sin gas a temperatura ambiente, sin aplastarlos. No deben usarse otros líquidos. Los pacientes deben remover el agua hasta que los comprimidos se dispersen y beber la mezcla inmediatamente. El</p>

Nombre	Lumykras® (sotorasib)	Krazati® (adagrasib)
	<p>agua, que deben ser bebidos de inmediato. En el caso de que la mezcla no se beba de inmediato, los pacientes deben removerla de nuevo para asegurarse de que los comprimidos se han dispersado. La dispersión debe ser desechada si no es bebida en un plazo de 2 horas.</p> <p>Si se requiere la administración a través de una sonda nasogástrica (NG) o una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), se debe dispersar los comprimidos, sin triturarlos, en 120 ml de agua sin gas a temperatura ambiente. La suspensión dispersada y el enjuague se deben realizar según las instrucciones del fabricante de la sonda NG o GEP, realizando los lavados de agua adecuados. Administre la dispersión en un plazo de 2 horas tras su preparación, almacenada a temperatura ambiente</p>	<p>aspecto de la mezcla es blanco con pequeñas partículas de los comprimidos que no deben masticarse. El recipiente debe enjuagarse con 120 ml de agua más y se debe tomar inmediatamente.</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Cada comprimido recubierto con película contiene 108 mg de lactosa (como monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.</p> <p>No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C).</p> <p>No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (CrCl < 60 ml/min). En consecuencia, se debe tratar a los pacientes con insuficiencia renal moderada, grave y terminal con precaución.</p>	<p>Está contraindicado el uso concomitante de sustratos del CYP3A con un índice terapéutico estrecho.</p> <p>Los pacientes deben ser monitorizados y recibir tratamiento de apoyo, incluidos antidiarreicos, antieméticos o rehidratación, según esté indicado. Según la gravedad de la reacción adversa, la dosis se reducirá o se interrumpirá temporalmente hasta la vuelta al grado ≤ 1 o al valor inicial, y después se retomará a la dosis reducida.</p> <p>No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, moderada o grave.</p>
<p>Diana Terapéutica</p>	<p>Inhibidor selectivo irreversible de KRAS (homólogo del oncogén vírico de sarcoma de rata Kirsten) G12C</p>	<p>Inhibidor selectivo irreversible de KRAS (homólogo del oncogén vírico de sarcoma de rata Kirsten) G12C</p>
<p>Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CPNM = cáncer de pulmón no microcítico; CrCl = aclaramiento de creatinina; ECG = electrocardiograma; KRAS = homólogo del oncogén vírico de sarcoma de rata Kirsten; GEP = gastrostomía endoscópica percutánea; NGS = sonda nasogástrica</p>		

Referencias

- ¹ Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(1):7-33.
- ² Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2024 [Internet]. [Citado 14 de febrero de 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
- ³ Lumykras® (sotorasib): EPAR - Public Assessment Report. N° Procedimiento: EMEA/H/C/005522/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf (publicado 31/03/2022).
- ⁴ Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. J Clin Oncol. 2022 Feb 20;40(6):611-625. doi: 10.1200/JCO.21.01626.
- ⁵ Singh N, Temin S, Baker S Jr, Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3310-3322. doi: 10.1200/JCO.22.00824.
- ⁶ Singh N, Temin S, Baker S Jr, Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3323-3343. doi: 10.1200/JCO.22.00825.
- ⁷ Arbour KC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Hellmann MD, Knezevic A, Heller G, Yu HA, Ladanyi M, Kris MG, Arcila ME, Rudin CM, Lito P, Riely GJ. Treatment Outcomes and Clinical Characteristics of Patients with KRAS-G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2021 Apr 15;27(8):2209-2215. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4023.
- ⁸ Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, 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 15 November 2012; 18 (22): 6169–6177.
- ⁹ Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA, et al. Frequency and Distinctive Spectrum of KRAS Mutations in Never Smokers With Lung Adenocarcinoma. Clin Cancer Res (2008) 14(18):5731–4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0646
- ¹⁰ Macerelli M, Caramella C, Faivre L, Besse B, Planchard D, Polo V, Ngo Camus M, Celebic A, Koubi-Pick V, Lacroix L, Pignon JP, Soria JC. Does KRAS mutational status predict chemoresistance in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? Lung Cancer. 2014 Mar;83(3):383-8.
- ¹¹ Scheffler M, Ihle MA, Hein R, Merkelbach-Bruse S, Scheel AH, Siemanowski J, et al. Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. J Thorac Oncol. 2019 Apr;14(4):606-616. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.013.
- ¹² Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, 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 Aug 1;19(15):4273-81. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0318.
- ¹³ Martín Martorell P, Huerta M, Compañ Quilis A, Abellán R, Seda E, Blesa S, et al. Coexistence of EGFR, KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and ALK Rearrangement in a Comprehensive Cohort of 326 Consecutive Spanish Nonsquamous NSCLC Patients. Clin Lung Cancer. 2017 Nov;18(6):e395-e402. doi: 10.1016/j.clcc.2017.04.006.
- ¹⁴ 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(Suppl 4):iv192–237. doi:10.1093/annonc/mdy275
- ¹⁵ Ficha técnica Lumykras® (sotorasib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [Citado 14 de febrero de 2024].
- ¹⁶ 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. doi: 10.1056/NEJMoa2103695
- ¹⁷ Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, DurmGA, Shapiro GI, et al. KRAS(G12C) inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. N Engl J Med.2020;383(13):1207–1217. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239>.
- ¹⁸ de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, et al. CodeBreak 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 Mar 4;401(10378):733-746. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.

- ¹⁹ Zhang SS, Lee A, Nagasaka M. CodeBreak 200: Sotorasib Has Not Broken the KRASG12C Enigma Code. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2023;14. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/LCTT.S403461>
- ²⁰ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): 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. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_SOTORASIB.pdf. (Publicado 04/08/22).
- ²¹ 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 Clin Case Rep*. 2021;2(9):100213.
- ²² Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, 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 Dec 10;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062.
- ²³ Olivier T, Haslam A, Prasad V. Sotorasib in KRASG12C mutated lung cancer: Can we rule out cracking KRAS led to worse overall survival? *Translational Oncology*. 2023;28:101591. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101591>
- ²⁴ Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1103 ULTIMATE study, *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. J* 131 (2020) 27–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.022>, 1990
- ²⁵ Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-673. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X).
- ²⁶ European Medicines Agency (EMA). Krazati® (adagrasib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/krazati-epar-public-assessment-report_en.pdf (14 de marzo 2024)
- ²⁷ Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med*. 2022 Jul 14;387(2):120-131. doi: 10.1056/NEJMoa2204619
- ²⁸ Ficha técnica Krazati® (adagrasib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/krazati-epar-product-information_es.pdf (14 de marzo 2024).
- ²⁹ Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.
- ³⁰ ESMO MCBS scorecards. [Internet]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-280-1> (Acceso 03 octubre 2022).
- ³¹ ESMO MCBS scorecards. [Internet]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-367-1> (Acceso 14 febrero 2024).
- ³² Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.
- ³³ Gridelli C, Morabito A, Cavanna L, Luciani A, Maione P, Bonanno L, et al. Cisplatin-Based First-Line Treatment of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Joint Analysis of MILES-3 and MILES-4 Phase III Trials. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;36(25):2585-2592. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8390.
- ³⁴ Ficha técnica de Vargatef® (nintedanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114954004/FT_114954004.html.
- ³⁵ Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Vargatef®) en cáncer de pulmón no microcítico. V1/21122015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Vargatef.pdf>