

DIGITORIAL

Sotorasib zur zielgerichteten Therapie des *KRAS* G12C-mutierten NSCLC

„Drug the Undruggable“

AMGEN FACHKREISE-SEITE

Erfahren Sie mehr zur *KRAS*-Mutation beim NSCLC und zum Wirkmechanismus von Sotorasib



INHALT

1

Zielgerichtete Therapien beim NSCLC

Zielgerichtete Behandlungsstrategien optimieren die Prognose

Seite 3

2

Routinemäßige Biomarker-Testung

Unabdingbare Voraussetzung für eine onkologische Präzisionsmedizin

Seite 5

3

Sotorasib, der erste *KRAS* G12C-Inhibitor in der Klinik

Durch kovalente Bindung irreversible Hemmung der onkogenen Treiberfunktion

Seite 10

4

CodeBreak 100: Die Zulassungsstudie für Sotorasib

Schnelle, gute Wirksamkeit und gute Verträglichkeit beim *KRAS* G12C-mutierten NSCLC

Seite 13

Vorwort

Die Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ist seit dem letzten Jahrzehnt zu einem Musterbeispiel für die Entwicklung der Onkologie zu einer Biomarker-gesteuerten Präzisionsmedizin geworden. Viele der beim NSCLC eingesetzten zielgerichteten Therapien haben sich inzwischen einer traditionellen zytotoxischen Chemotherapie als überlegen erwiesen. Die Entwicklungsfortschritte bei den zielgerichteten Wirkstoffen verlaufen mittlerweile so rasch, dass deren Einarbeitung in klinische Leitlinien sowie deren Umsetzung in die klinische Praxis mit dieser Dynamik kaum Schritt halten können. Einer der kürzlich gesetzten Meilensteine war die Entwicklung von Inhibitoren, die gegen Mutationen von *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) gerichtet sind. Solche Mutationen sind die häufigsten onkogenen Treiber des fortgeschrittenen NSCLC und bei ca. 30 % aller Adenokarzinome der Lunge – und ca. 25 % aller malignen Tumore – nachweisbar. *KRAS* ist eines von drei Genen der *RAS*-Familie, die das Ein- und Ausschalten des Zellwachstums kontrollieren. Die von *RAS* kodierten Kinasen (GTPasen) galten lange Zeit als medikamentös unangreifbar („undruggable“). Dies wurde zum Teil auf die glatte Oberfläche der Proteinmoleküle zurückgeführt, die

keine tieferen Taschen aufweist, in die sich ein Wirkstoff anlagern könnte. Der von Amgen entwickelte, gegen die mutierte *KRAS* G12C-kodierte Kinase gerichtete Inhibitor Sotorasib hat diese Hürde jedoch genommen. Dabei wurden die Fortschritte in der Modelldarstellung von Molekülen genutzt, um einen chemischen Ansatzpunkt für den Wirkstoff zu identifizieren; dort bindet Sotorasib kovalent und irreversibel und schaltet damit die onkogene Treiberfunktion des mutierten Proteins ab. Die Mutation G12C kommt bei etwa 13 % aller NSCLC vor^{1,2,3}.

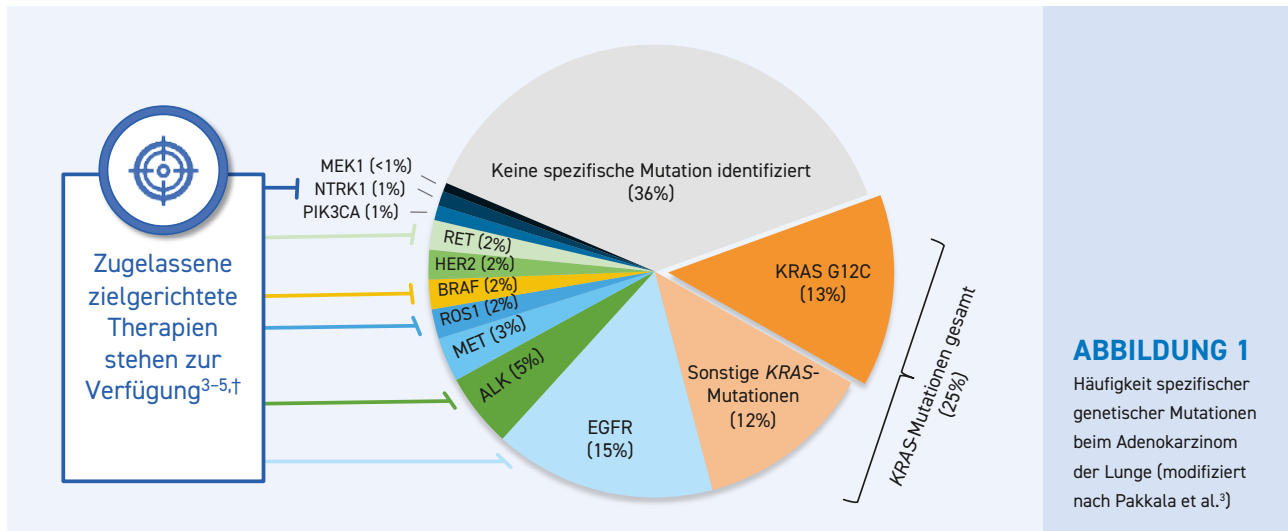
Im Folgenden wird zunächst näher auf die praktische Relevanz von *KRAS*-Mutationen und die aktuellen Leitlinien-Empfehlungen zur Erfassung der verschiedenen onkogenen Treibermutationen beim NSCLC eingegangen, denn diese Tests sind die Grundlage für eine individuelle zielgerichtete Therapie. Des Weiteren werden der molekulare Wirkmechanismus von Sotorasib und die ersten Ergebnisse der Studie CodeBreaK 100 mit Sotorasib beim fortgeschrittenen *KRAS* G12C-mutierten NSCLC vorgestellt. Inzwischen wurde für dieses Anwendungsgebiet ein Zulassungsantrag für Sotorasib bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA gestellt.

Zielgerichtete Therapien für einen personalisierten Behandlungsansatz

Bis etwa im Jahr 2003 war die palliative Chemotherapie die einzige systemische Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Durch eine Platin-basierte Chemotherapie wurde allerdings das mediane Überleben im Vergleich zur rein supportiven Therapie nur moderat auf 8–10 Monate verlängert³. Aufgrund des begrenzten Wissens zu den biologischen Unterschieden

zwischen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen der Lunge wurden zudem alle histologischen Subtypen gleich behandelt.

Heutzutage ist die Therapie vor allem beim Adenokarzinom (ca. 60 % aller NSCLC⁴) eine völlig andere. Weitgehend routinemäßig erfolgt nach Diagnosestellung eine Testung auf



4 DIGITORIAL Sotorasib

molekulare Biomarker, um jedem einzelnen Patienten eine optimale Therapie anbieten zu können. Für etwa ein Drittel der onkogenen Treibermutationen gibt es inzwischen zugelassene spezifische Therapien. Patienten ohne Treibermutationen oder solche mit Treibermutationen ohne zugelassene Therapieoptionen sollten laut Leitlinien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit oder ohne Chemotherapie behandelt werden^{5,6}. Die häufigsten derzeit mit zielgerichteten Wirkstoffen behandelbaren Mutationen betreffen *EGFR* (15 %), *ALK* (5 %), *ROS1* und *BRAF* (jeweils 2 %) (Abb. 1). Die Prognose dieser Patienten hat sich durch die molekular orientierten Therapien deutlich gegenüber der konventionellen Chemotherapie auf ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von über 3 Jahren verbessert³.

Biomarker-Testung: Unabdingbare Routine beim NSCLC

aut den Empfehlungen nationaler wie internationaler Leitlinien besitzt die Biomarkertestung schon heute einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und Behandlung des NSCLC^{5,6,7}. Demnach sollte jeder NSCLC-Patient bei der Erstdiagnose auf Treibermutationen getestet werden, damit gegebenenfalls eine individualisierte Therapie angeboten werden kann. Mit dem Ausblick auf Biomarker wie *KRAS* und auf innovative Therapieansätze, die *KRAS* G12C gezielt adressieren, wird die genetische Diagnostik in der Onkologie vermutlich weiter an Bedeutung gewinnen (siehe auch die Schwerpunktseite von Amgen zu *KRAS* G12C: <https://fachkreise.amgen.de/Therapiebereiche/Onkologie/Thema/KRAS-G12C-Mutation.html>). In der aktuellen Version der Onkopedia-Leitlinie von 2021⁵ wird die Testung auf folgende molekulare Marker empfohlen:

- *ALK* Translokationen
- *BRAF-V600E* Mutation
- *EGFR* Mutationen
- *NTRK* Fusionen
- *RET* Translokationen
- *ROS1* Translokationen

Gegebenenfalls sollte auch auf Alterationen im *HER2*, *KRAS* und *c-MET* Gen getestet werden.

Ein weiterer wichtiger Biomarker beim fortgeschrittenen NSCLC ist **PD-L1** (programmed death-ligand 1). PD-L1 sollte bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie bestimmt werden. Wenn keine behandelbare onkologische Treibermutation nachweisbar ist, sollten die betreffenden Patienten grundsätzlich mit einem Anti-PD-(L)1-Antikörper (Immun-Checkpoint-Inhibitor) behandelt werden. Bei hoher PD-L1-Expression kann dies als Monotherapie erfolgen, wobei je nach Zulassung der einzelnen Arzneimittel die PD-1-Testung auf Immunzellen (tumor-infiltrating immune cells, IC) / die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (Tumor Proportion Score, TPS) relevant ist. Unabhängig von der PD-L1-Expression kann bei geeigneten Patienten zusätzlich zum Checkpoint-Inhibitor eine Platinhaltige Chemotherapie angewendet werden^{5,6}.

6 DIGITORIAL Sotorasib

	Biomarker mit zugelassenen, zielgerichteten Therapien							Biomarker mit zielgerichteten Therapien in der Entwicklung		
	EGFR	ALK	ROS1	BRAF	PD-L1	RET	NTRK	KRAS	MET	HER2
S3-Leitlinie ⁵	●	●	●	●	●	●	●	● **	● ****	● ****
Onkopedia ⁶	●	●	●	●	●	●	●	● ****	● ****	● ****

● empfohlen ● keine konkrete Aussage

- * Bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen mit nachgewiesener aktivierender *EGFR*-Mutation und Tumorprogress unter einer Therapie mit einem entsprechenden Tyrosinkinaseinhibitor ist bei Durchführung einer erneuten Mutationsanalyse insbesondere auf sog. Resistenzmutationen (insbesondere *T790M*-Mutation, *MET*-Amplifikation, *HER2*-Amplifikation und -Mutation sowie ggf. weitere Targets zu achten).
- ** Bei multiplen Lungentumoren sollte zur Klärung der Frage einer kurativen lokalen Therapie eine Analyse zur Klonalität durchgeführt werden. Häufig und polymorph mutierte Gene eignen sich für einen molekularen Abgleich besonders (z. B. *KRAS*, *PTEN*, *TP53*).
- *** Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für *EGFR*, *ALK* und *ROS1* sowie *BRAF-V600*-Mutationen sollte eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z. B. für *BRAF-V600*-Mutationen), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere *HER2*-Mutationen, *MET*-Amplifikationen, *MET*-Exon-14-Skipping-Mutationen und *RET*-Fusionen beinhalten.
- **** Weitere Alterationen, die mittels molekularpathologischer Diagnostik ggf. getestet werden können.

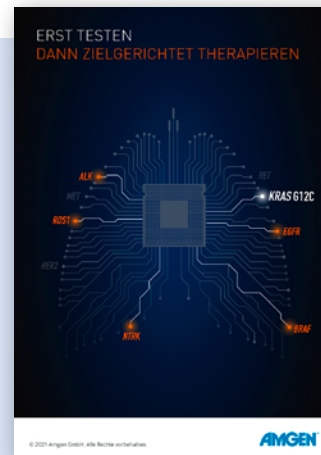
ABBILDUNG 2 Leitlinienempfehlungen für die Testung von Biomarkern beim NSCLC

Das Biomarker-Testpanel muss stetig erweitert werden, um Fortschritte bei der Wirkstoffentwicklung (z. B. bei genetischen Veränderungen von *HER2[®]*, *c-MET[®]* und *KRAS G12C¹⁰⁾* auch zu berücksichtigen.

Um alle prädiktiv relevanten Biomarker erfassen zu können, sollte die Analyse verschiedene biologische Moleküle einbeziehen (DNA, RNA und Proteine) und entsprechende Analyseverfahren genutzt werden (PCR, DNA-Sequenzierung, Immunhistochemie, FISH)¹¹. *KRAS* kann als Einzelgen oder als Teil eines Multigen-Panels untersucht werden. Etwa 50 Labore bieten in Deutschland eine Testung mittels NGS (Next Generation Sequencing) an.

Über ein bundesweites Netzwerk sollen in Deutschland künftig alle Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs Zugang zu molekularer Diagnostik und innovativen Therapien erhalten. Dafür schließen sich 20 Netzwerkzentren im „nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs“ zusammen – darunter alle 13 onkologischen Spitzenzentren, die aktuell von der Deutschen Krebshilfe

gefördert werden (<https://www.nngm.de/netzwerkzentren/> und <https://www.nngm.de/arztsuche/>).



Broschüre zur Rolle von Biomarkertests für die Identifizierung von Treibermutationen beim NSCLC

Die Praxisrelevanz von *KRAS*-Mutationen beim NSCLC

KRAS-Mutationen liegen bei etwa 25 % bis 40 % der Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge vor, deutlich seltener beim Plattenepithelkarzinom^{3,12}. Mit dem nationalen prospektiven klinischen Forschungsregister CRISP* (clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma patients) eröffnete sich die Möglichkeit, einerseits die Häufigkeit onkogener Treibermutationen beim fortgeschrittenen NSCLC zu erfassen und andererseits die klinischen Charakteristika, Behandlung und Prognose der betroffenen Patienten in diesen molekularen Subgruppen unter Praxisbedingungen („Real world“) in Deutschland zu evaluieren^{12,13}.

Von Dezember 2015 bis Juni 2019 wurden von den 98 beteiligten Institutionen (Tumorzentren, Krankenhäuser und onkologische Praxen) verwertbare Daten von 3.717 Patienten mit NSCLC Stadium IIIB oder IV in das Register eingestellt. 796 (21,4 %) dieser Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom und 2.921 (78,6 %) eine andere Histologie (Nicht-Plattenepithelkarzinom). Bei immerhin 462 der er-

fassten Patienten (12,4 %) wurden keine Biomarker untersucht und bei 1.434 Patienten schloss die Testung auch *KRAS*-Mutationen ein. Wie Abb. 3 zeigt, lag im CRISP-Gesamtkollektiv die Testrate für alle spezifischen Treibermutationen im Beobachtungszeitraum bei <80 %, für *KRAS*-Mutationen bei unter 50 %, allerdings mit steigender Tendenz. Eine Sequenzierung mittels NGS wurde lediglich

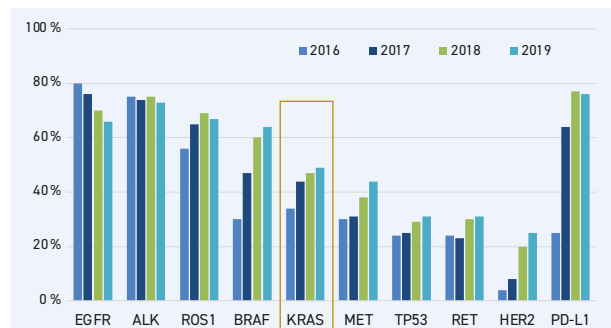


ABBILDUNG 3 Häufigkeit der Biomarkertesting auf die wichtigsten Mutationen beim fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithelkarzinom-NSCLC in der „Real World“ des CRISP-Registers von 2016 bis 2019 (nach Griesinger et al.¹²)

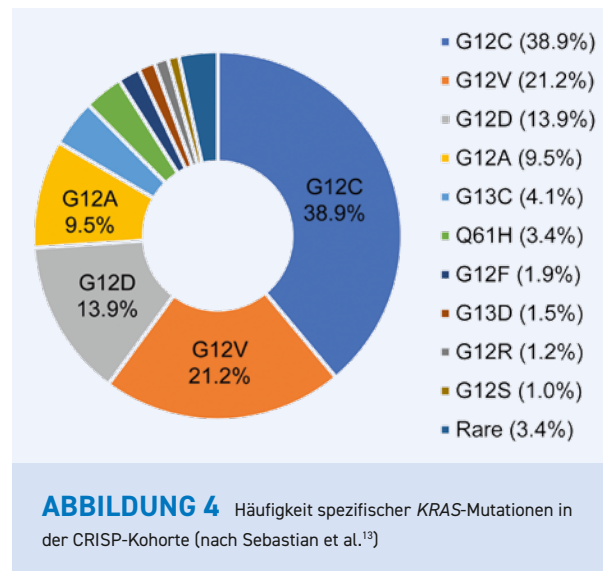
* AIO-TRK-0315; NCT02622581 (ClinicalTrials.gov)

bei 38,7 % der Nicht-Plattenepithelkarzinome und 14,4 % der Plattenepithelkarzinome vorgenommen¹².

Von allen auf *KRAS* getesteten Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom wiesen 39,2 % und von denen mit Plattenepithelkarzinom 5,8 % eine *KRAS*-Mutation auf¹². 90,3 % aller *KRAS*-Mutationen befanden sich in Codon 12. Von 1.039 Patienten der CRISP-Kohorte, bei denen auch der spezifische *KRAS*-Mutationsstatus dokumentiert wurde, hatten 628 (60,4 %) einen *KRAS*-WT, 160 (15,4 %) die *KRAS*-Mutation G12C (159 dieser Patienten hatten ein Nicht-Plattenepithelkarzinom) und 251 (24,2 %) eine andere *KRAS*-Mutation. Wie Abb. 4 noch einmal verdeutlicht, war *KRAS* G12C die häufigste aller *KRAS*-Mutationen (38,9 %) ¹³. Dies entspricht auch weitgehend den Ergebnissen von Scheffler et al. im Netzwerk genomische Medizin in Köln. Hier wiesen von 1.078 Patienten mit einer *KRAS*-Mutation 42 % die Mutation G12C auf¹⁴.

Zu über 90 % waren die Patienten mit *KRAS* G12C-Mutation aktuelle oder ehemalige Raucher. 159 der 160 Betroffenen waren an einem Nicht-Plattenepithelkarzinom erkrankt.

Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, also im Wesentlichen mit einem Adenokarzinom, stellen demnach die primäre Zielgruppe für eine Behandlung mit Sotorasib dar.

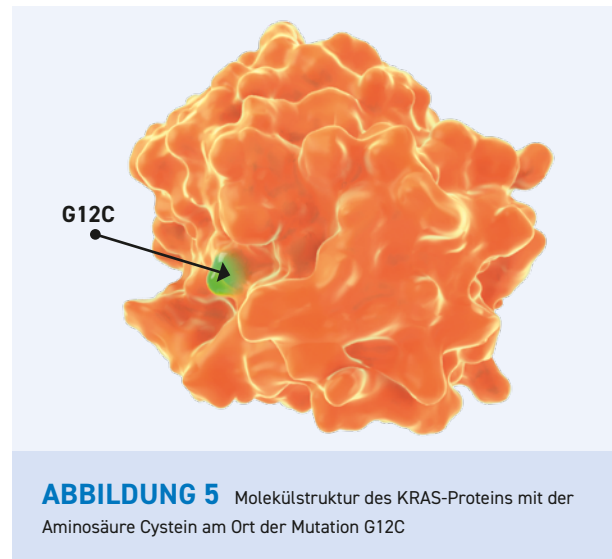


Sotorasib: Der erste klinisch relevante KRAS G12C-Inhibitor

Wie eingangs erwähnt, fungiert das in der Zellmembran liegende *KRAS*-kodierte Protein als molekularer Ein- und Ausschalter für mehrere abhängige Signalwege (PI3K/AKT/mTOR, RAF/MEK/ERK und RAL/NF- κ B). In der GDP-gebundenen Form ist *KRAS* inaktiv, in der GTP-gebundenen Form aktiv. Damit ist *KRAS* ein wichtiger Regulator von Zellproliferation, -differenzierung und -überleben. *KRAS*-Mutationen wiederum nehmen eine Schlüsselrolle in der Karzinogenese ein, indem sie inflammatorische Zytokine und Chemokine induzieren und über die Aktivierung bestimmter Signalwege die Entstehung und Invasivität maligner Tumoren begünstigen^{15,16}. Missense-Mutationen von *KRAS* betreffen im Wesentlichen die Codons 12, 13 und 61. Alle bewirken eine Stabilisierung des *KRAS*-Proteins im aktivierten Zustand¹⁷. Die hohe Affinität von GTP zu *KRAS* ist ein Grund, weshalb sich GTP-kompetitive *KRAS*-Inhibitoren in der Vergangenheit als unwirksam erwiesen haben^{18,19}.

Bei G12C – der häufigsten *KRAS*-Mutation beim Nicht-Plattenepithelkarzinom – handelt es sich um eine Punktmutation im Codon 12. Die genetische Information wird dadurch so

verändert, dass im Protein die Aminosäure Glycin gegen Cystein ausgetauscht ist (Abb. 5). Mit Sotorasib steht nun erstmals ein gegen *KRAS* G12C gerichtetes wirksames Arzneimittel zur Verfügung. Damit ist das lange Zeit als „undruggable“ angesehene *KRAS*-mutierte NSCLC zu einer zielgerichtet behandelbaren, einer „druggable“ Erkrankung geworden.



Sotorasib ist ein oral anzuwendender kleinmolekularer Wirkstoff, der sich kovalent an die SH-Gruppe des in der kleinen Molekültasche P2 liegenden Cysteinrests 12 von KRAS G12C im GDP-gebundenen, inaktiven Zustand des Proteins ankoppelt. Auf diese Weise werden die Konversion von KRAS in den aktiven GTP-gebundenen Zustand unterbunden, die nachgelagerten Signalwege irreversibel blockiert und die onkogene Wirkung des mutierten KRAS-Proteins langfristig ausgeschaltet²⁰.

Zu der hohen Bindungsfestigkeit und Spezifität von Sotorasib trägt auch eine Besonderheit der Molekülbindung bei: Der von den Entwicklern optimierte Isopropyl-Methylpyridin-Substituent von Sotorasib (im unteren Teil des in Abb. 6 gezeigten Moleküls) wird durch van-der-Waals-Kräfte in einer von Tyrosin-96 (Y96), Histidin-95 (H95) und Glutamin-99 (Q99) gebildeten „verborgenen“ Tasche im KRAS-Molekül (in Abb. 6 blau dargestellt) zusätzlich fixiert. Diese Tasche öffnet sich durch Rotation der H95-Seitenkette bei der Anlagerung von Sotorasib^{20,21}.

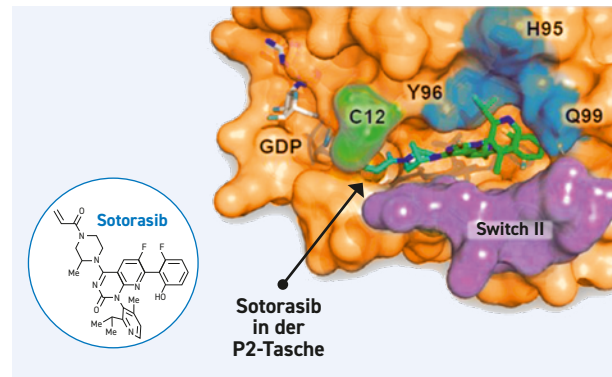
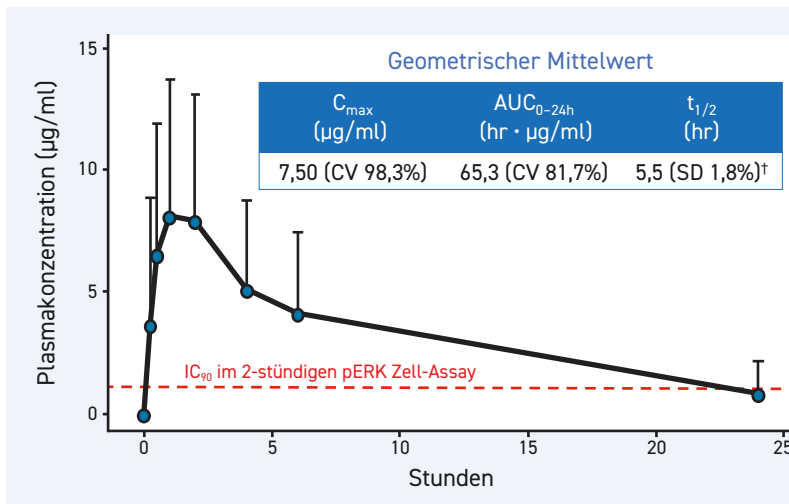


ABBILDUNG 6 Bindung von Sotorasib an die G12C-Mutation des KRAS-Moleküls (modifiziert nach Canon et al.²⁰)

Isotopenuntersuchungen in Zellkultur haben gezeigt, dass das KRAS G12C-mutierte Protein eine lange Halbwertszeit von ca. 22 Stunden besitzt²⁰. Durch die kovalente Bindung von Sotorasib reicht daher schon eine kurze Wirkstoffexposition aus, um die biologische Wirkung des mutierten KRAS-Moleküls langfristig zu hemmen. Gleichzeitig werden aufgrund der gezielten Bindung möglicherweise unerwünschte Effekte außerhalb der molekularen Zielstruktur reduziert²¹. In Zellkultur wies Sotorasib eine hohe Spezifität auf, es

12 DIGITORIAL Sotorasib



Abkürzungen:

AUC = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve;
CV = Variationskoeffizient;
 C_{max} = maximale Plasmakonzentration;
 IC_{90} = 90 %- Hemmkonzentration;
pERK = phosphorylierte extrazelluläre signalregulierende Kinase;
SD = Standardabweichung;
 $t_{1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit.

ABBILDUNG 7

Pharmakokinetik von Sotorasib bei 32 Patienten mit *KRAS* G12C-mutierten soliden Tumoren (modifiziert nach Hong et al.¹)

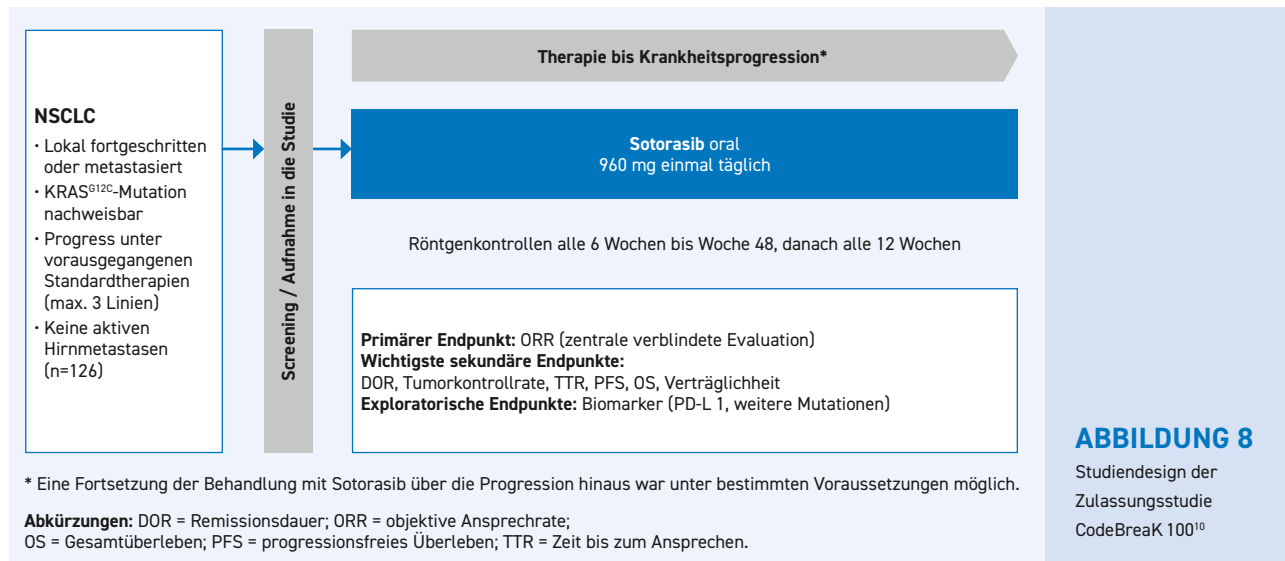
hemmte die *KRAS*-vermittelte Signalgebung und die Zellviabilität ausschließlich in Zelllinien mit der *KRAS* G12C-Mutation, nicht jedoch in Zelllinien mit anderen *KRAS*-Mutationen oder sonstigen onkogenen Mutationen²⁰. In Mäusen mit *KRAS* G12C-mutierten Tumoren führte die Behandlung mit Sotorasib zur vollständigen und dauerhaften Rückbildung der Tumoren²⁰.

In einer pharmakokinetischen Untersuchung bei 32 Patienten mit *KRAS* G12C-mutierten fortgeschrittenen Tumoren (NSCLC oder Kolorektalkarzinom) lag die Plasmakonzentration von Sotorasib bei einmal täglicher Anwendung von 960 mg trotz einer relativ kurzen Halbwertszeit von durchschnittlich 5,5 Stunden fast im gesamten Dosisintervall von 24 Stunden über dem Wert, für den *in vitro* eine fast vollständige Hemmung des pERK-Signalweges nachweisbar war (Abb. 7)¹.

CodeBreak 100

Die zulassungsrelevante Studie CodeBreak 100 (NCT03600883) ist eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie, in der erwachsene Patienten mit einem pathologisch bestätigten und messbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, *KRAS* G12C-mutierten NSCLC mit Sotorasib als Monotherapie behandelt wurden¹⁰. Weitere relevante Aufnahmekriterien waren ein

guter Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status 0-1) und Krankheitsprogression unter Vorbehandlung mit maximal 3 Therapielinien, darunter eine Immuntherapie mit einem gegen PD-1 oder PD-L1 gerichteten Checkpoint-Inhibitor mit oder ohne Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie. Das Studiendesign ist in Abb. 8 dargestellt.



Patienten

Von August 2019 bis Februar 2020 wurden 126 Patienten, fast alle im Stadium IV, in die Studie aufgenommen. Von ihnen hatten 120 (95,2 %) ein Adenokarzinom der Lunge. Der

Bestätigte objektive Ansprechrate, % [95 %-KI]	37,1 [28,6–46,2]
Bestes Ansprechen, n (%)	
Komplette Remission	4 (3,2)
Partielle Remission	42 (33,9)
Stabilisierung	54 (43,5)
Progression	20 (16,1)
Nicht auswertbar	2 (1,6)
Fehlende Bildgebung	2 (1,6)
Tumorkontrollrate, % [95 %-KI]	80,6 [72,6–87,2]
Kaplan-Meier-Schätzung der Ansprechrate, % [95 %-KI]	
Nach 3 Monaten	90,5 [76,7–96,3]
Nach 6 Monaten	70,8 [54,3–82,2]
Nach 9 Monaten	57,3 [40,4–71,0]

Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

TABELLE 1 Ansprechen auf Sotorasib 960 mg/Tag in CodeBreaK 100¹⁰ (n=124; 2 Patienten hatten zu Studienbeginn keine messbaren Läsionen und waren daher nicht auswertbar)

Altersmedian betrug 63,5 (37–80) Jahre, beide Geschlechter waren gleich häufig vertreten und 117 Patienten (92,9 %) waren aktuelle oder frühere Raucher. 42,9 %, 34,9 % und 22,2 % der Patienten hatten zuvor 1, 2 bzw. 3 systemische Therapien erhalten und 81 % waren unter der Kombination einer Platin-basierten Chemotherapie und einem Immun-Checkpoint-Inhibitor progredient geworden.

Wirksamkeit

Nach einem medianen Follow-up von 15,3 (1,1–18,4+) Monaten hatten über 80 % der Patienten unter der oralen Behandlung mit Sotorasib 960 mg/Tag eine Tumorkontrolle erreicht, darunter befanden sich 4 komplette und 42 partielle Remissionen (Tab. 1). Eine Tumorschrumpfung trat bei 82 % der Patienten ein (102/124) (Abb. 9), bei den Respondern betrug der Medianwert der besten erreichten Tumorschrumpfung 60 %.

Die Remissionen wurden unter Sotorasib schnell erreicht und waren dauerhaft. Die Zeit bis zum objektiven Ansprechen betrug median nur 1,4 Monate, die Dauer des Ansprechens

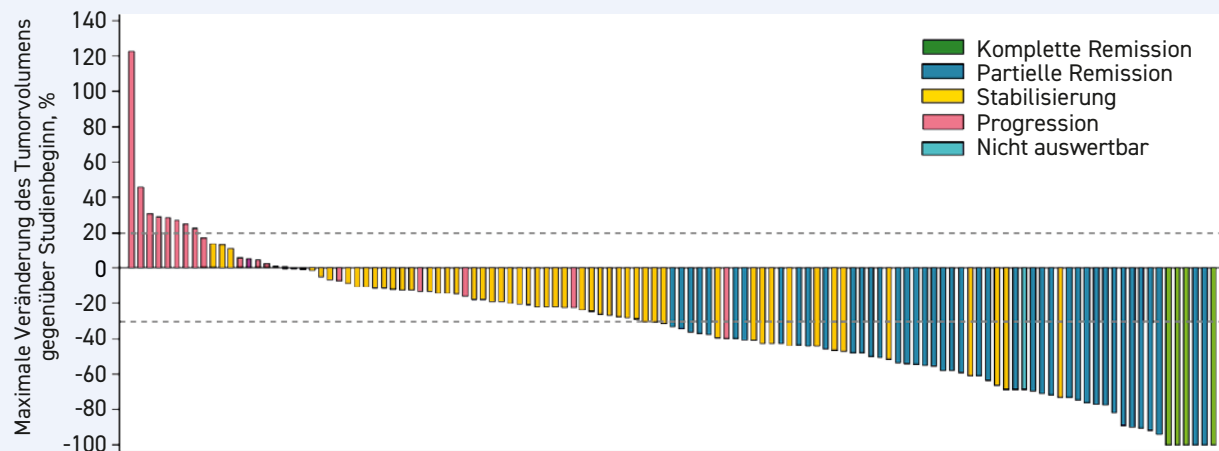


ABBILDUNG 9 Maximale Veränderung des Tumorumfangs gegenüber Studienbeginn in CodeBreak 100¹⁰ (n=121)

median 11,1 Monate (Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls [95 %-KI] 6,9; Obergrenze nicht abschätzbar). Die Dauer der Behandlung mit Sotorasib lag bei median 5,5 (0,2–17,8) Monaten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studiauswertung (15. März 2021) befanden sich noch 16 (34,7 %) der 46 Responder ohne Progression in laufender Behandlung.

Das mediane **progressionsfreie Überleben (PFS)** betrug 6,8 Monate (95 %-KI 5,1–8,2) (Abb. 10), das mediane **Gesamtüberleben (OS)** 12,5 Monate (Untergrenze des 95 %-KI 10,0; Obergrenze nicht abschätzbar) (Abb. 11).

16 DIGITORIAL Sotorasib

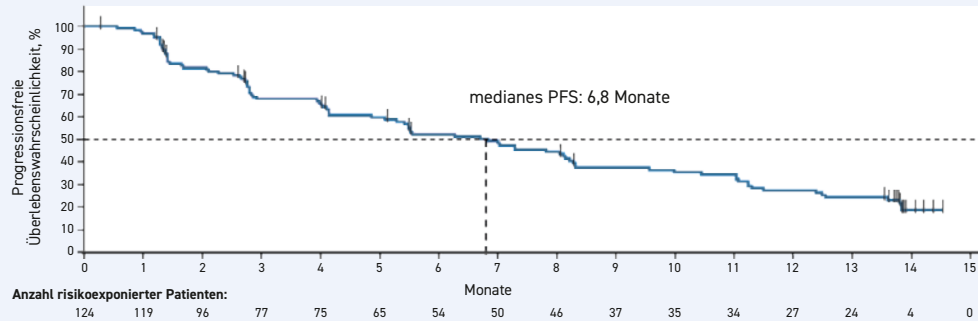


ABBILDUNG 10

Progressionsfreies Überleben (PFS) in CodeBreakK 100¹⁰

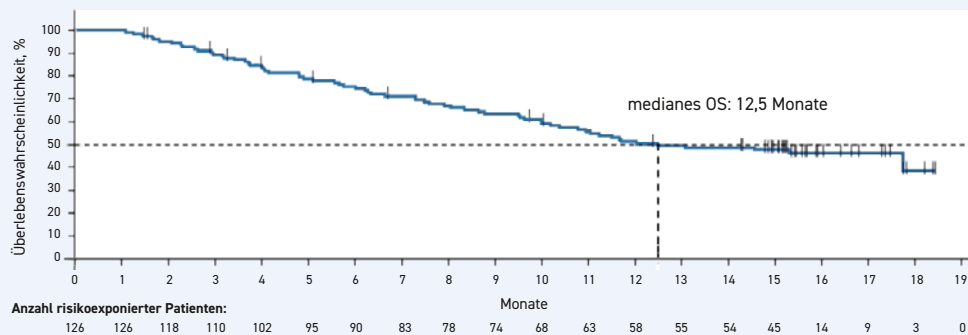


ABBILDUNG 11

Gesamtüberleben (OS) in CodeBreakK 100¹⁰

Wirksamkeit in Subgruppen

In einer explorativen deskriptiven Analyse wurde nach möglichen Zusammenhängen zwischen dem Ansprechen auf Sotorasib und verschiedenen Ausgangsmerkmalen der Patienten zu Studienbeginn gesucht (PD-L1-Expression, Gesamtmutationslast des Tumors sowie Mutationen von *STK11*, *KEAP1* und *TP53*, die beim NSCLC zu den häufigsten gleichzeitig mit *KRAS*-Mutationen auftretenden Mutationen gehören.

Hinsichtlich der objektiven Ansprechrates gab es nur geringe Unterschiede zwischen Patienten

- mit hoher vs. geringer Häufigkeit mutierter *KRAS G12C*-Allele,
- mit hoher vs. geringer Gesamtmutationslast (>10 vs. <10 Mutationen pro Mio. Basen),
- mit fehlender oder niedriger PD-L1-Expression vs. der Gesamtpopulation entsprechend getesteter Patienten.

Die Wirksamkeit von Sotorasib war bei den 22 Patienten, die eine *STK11*-Mutation, aber einen *KEAP1*-Wildtyp aufwiesen, überdurchschnittlich hoch (Ansprechrates 50 %, medianes

PFS 11,0 und medianes OS 15,3 Monate), während im umgekehrten Fall – *KEAP1*-Mutation + *STK11*-Wildtyp – nur 1 von 7 Patienten (14 %) ansprach und auch das mediane PFS mit 5,5 und das mediane OS mit 7,5 Monaten geringer war als in der entsprechend getesteten Gesamtpopulation. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse infolge der geringen Patientenzahlen begrenzt¹⁰.

Hirnmetastasen sind bei NSCLC-Patienten häufig, die Behandlungsergebnisse unbefriedigend. Aufschlussreich ist daher eine Post-hoc-Analyse, die auf der WCLC (World Conference on Lung Cancer) 2021 vorgestellt wurde: Mit Sotorasib konnte die Tumorerkrankung sowohl bei NSCLC-Patienten mit als auch denen ohne Hirnmetastasen sehr häufig positiv beeinflusst werden (Krankheitskontrollrate 77,5 % bzw. 84,1 %). Eine intrakranielle Krankheitskontrolle wurde bei 14 von 16 Patienten (88 %) erreicht²². Eine komplette intrakranielle Remission war ebenso zu beobachten wie bei den meisten Patienten mit messbaren Hirnmetastasen eine Stabilisierung. Sotorasib wird derzeit auch bei Patienten mit aktiven unbehandelten Hirnmetastasen untersucht (NCT04185883).

Verträglichkeit

Unter der Studientherapie mit Sotorasib trat bei 69,8 % der Patienten ein behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis (TRAE) auf. Überwiegend erreichte dieses allerdings nur Grad 1–2, Todesfälle gab es nicht. Eine TRAE-bedingte Therapieanpassung (Dosisreduktion und/oder Therapieunterbrechung) war bei 28 Patienten (22,2 %) und ein Therapieabbruch nur bei 9 Patienten (7,1 %) erforderlich. Die häufigsten TRAE waren Diarrhö (31,7 %), Übelkeit (19,0 %), Transaminasen-Anstiege (15,1 %) und Fatigue (11,1 %).

CodeBreaK 1 ●●



VIDEO

Dieses Video (2:04 min) auf der Amgen Fachkreise-Seite fasst den Aufbau und die Ergebnisse der Studie CodeBreaK 100 zusammen.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAE), die bei > 5 % aller Patienten auftraten, n (%)	Alle Schweregrade N = 126	Grad 3 N = 126	Grad 4 N = 126
Alle Ereignisse	88 (69,8)	25 (19,8)	1 (0,8)*
Diarrhö	40 (31,7)	5 (4,0)	0
Übelkeit	24 (19,0)	0	0
ALT-Erhöhung	19 (15,1)	8 (6,3)	0
AST-Erhöhung	19 (15,1)	7 (5,6)	0
Erschöpfung	14 (11,1)	0	0
Erbrechen	10 (7,9)	0	0
Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut	9 (7,1)	1 (0,8)	0
Makulopapulöses Exanthem	7 (5,6)	0	0

TABELLE 2 Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAE), nach Skoulidis et al.¹⁰

* 1 Patient (0,8 %) meldete TRAE von Grad 4 (Pneumonitis und Dyspnoe).

FAZIT

KRAS-Mutation beim NSCLC

- KRAS-Mutationen liegen bei etwa 25 % der Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge vor. Für sie gab es bisher keine zielgerichtete Therapie. Nun aber steht mit Sotorasib ein wirksamer Inhibitor für das KRAS G12C-mutierte NSCLC zur Verfügung.
- Die Punktmutation G12C kommt bei etwa 13 % aller NSCLC vor.

Wie wirkt Sotorasib?

- Sotorasib bindet kovalent und irreversibel an den Ort der G12C-Mutation im KRAS-Molekül und inaktiviert die onkogene Treiberfunktion dieses Proteins dauerhaft.
- Bereits bei einmal täglicher oraler Anwendung von Sotorasib werden über 24 Stunden ausreichende Plasmakonzentrationen erreicht, um KRAS G12C nahezu vollständig zu hemmen.

Relevanz der Biomarkertesting beim NSCLC

- Um jedem NSCLC-Patienten eine optimale Therapie anbieten zu können, muss ein umfassendes Mutations-Screening einschließlich der spezifischen KRAS-Mutationen ein unabdingbarer Bestandteil der Diagnostik sein. Dies gehört zum Selbstverständnis der Schwerpunktzentren im Netzwerk nNGM.

CodeBreaK 100

- In der Phase-II-Studie CodeBreaK100 erwies sich Sotorasib bei massiv vorbehandelten Patienten mit KRAS G12C-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC als hochwirksam und gut verträglich: ORR 37,1 %, Tumorkontrollrate 80,6 %, mediane Remissionsdauer 11,1 Monate, medianes PFS 6,8 Monate und medianes OS 12,5 Monate. Die meisten Nebenwirkungen waren auf Grad 1–2 beschränkt.
- Aufgrund dieses positiven Ergebnisse wurde bei der EMA die Zulassung für Sotorasib beantragt.

Literatur

- 1 Hong DS et al. KRAS(G12C) inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020;383(13):1207–17 und Supplementary Appendix
- 2 Biernacka A et al. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet*, 2016. 209(5): p. 195-8.
- 3 Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized therapy for lung cancer: striking a moving target. *JCI Insight*. 2018 Aug 9;3(15):e120858
- 4 Addeo A, Banna GL, Friedlaender A. KRAS G12C Mutations in NSCLC: From target to resistance. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2541
- 5 DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.). *onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)*, Stand Juli 2021. Quelle: www.onkopedia.com (letzter Zugriff Juli 2021)
- 6 S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/0070L
- 7 Planchard D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:192–237
- 8 Del Re M et al. erBB in NSCLC as a molecular target: current evidences and future directions. *ESMO Open* 2020;5(4):e000724
- 9 Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Emerging MET tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(3):229–49
- 10 Skoulidis F et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med* 2021;384(25):2371–81 und Supplementary Appendix
- 11 Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103194
- 12 Griesinger F et al.; CRISP Registry Group. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021;152:174–84
- 13 Sebastian M et al.; CRISP Registry Group. KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: A real-world cohort from the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021;154:51–61
- 14 Scheffler M et al. K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occurring mutations in other oncogenic pathways. *J Thorac Oncol* 2019;14(4):606–16
- 15 Kitajima S, Thummalapalli R, Barbie DA. Inflammation as a driver and vulnerability of KRAS mediated oncogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2016;58:127–35
- 16 Golay HG, Barbie DA. Targeting cytokine networks in KRAS-driven tumorigenesis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:869–71
- 17 Smith MJ, Neel BG, Ikura M. NMR-based functional profiling of RASopathies and oncogenic RAS mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:4574–9
- 18 Ryan MB, Corcoran RB. Therapeutic strategies to target RAS-mutant cancers. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(11):709–20
- 19 Cox AD et al. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(11):828–51
- 20 Canon J et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019;575(7781):217–23
- 21 Lanman BA et al. Discovery of a covalent Inhibitor of KRAS G12C (AMG 510) for the treatment of solid tumors. *J Med Chem* 2020;63(1):52–65
- 22 Ramalingam SS et al. Presented at 2021 World Conference on Lung Cancer; September 8–14, 2021; Virtual Meeting. Abstract P52.03

IMPRESSUM

AMGEN GmbH · Riesstraße 24 · 80992 München
Tel.: +49 89 149096 0 · Fax: +49 89 149096 2000