

ESMO 2022

Therapie des metastasierten *KRAS G12C*-mutierten NSCLC mit Sotorasib vs. Docetaxel

ERSTE ERGEBNISSE DER PHASE-III-STUDIE CODEBREAK 200

CodeBreak 200 erhärtet und erweitert Zulassungsdaten

PFS ähnlich gut wie in
CodeBreak 100 und signifikant
besser als mit Docetaxel

Seite 1

Therapie mit Sotorasib auch im Patientenurteil erfolgreich

Neben guter Verträglichkeit auch
bessere Lebensqualität und
geringere Symptomlast

Seite 3

Gute Erfolge bei Hirnmetastasen und im Expanded-Access- Programm

Sotorasib auch intrazerebral
wirksam. EAP verlief sehr positiv

Seite 3

VORWORT

Mit dem *KRAS G12C*-Inhibitor Sotorasib wurde ein weiterer Meilenstein in der Biomarker-gesteuerten onkologischen Präzisionsmedizin des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) gesetzt. Die Mutation *G12C* mit ihrer onkogenen Treiberfunktion kommt bei etwa 13% aller NSCLC vor¹ und galt lange Zeit als therapeutisch nicht angreifbar („undruggable“). Auf Basis der Ergebnisse der Phase-I/II-Studie CodeBreak 100^{1,2} wurde Sotorasib im Januar 2022 für die Monotherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit *KRAS G12C*-Mutation zugelassen; die Betroffenen müssen mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben. Auf dem diesjährigen ESMO wurden nun erste Ergebnisse einer Folgestudie vorgestellt, der randomisierten Phase-III-Studie CodeBreak 200.³ ■

CODEBREAK 200 UNTERMAUERT DIE ZULASSUNGSDATEN

An der Phase-III-Studie CodeBreak 200 nahmen 345 erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit *KRAS G12C*-Mutation teil, bei denen es in der Erstlinie nach einer platinbasierten Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zu einer Tumorprogression gekommen war. Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Sotorasib (n = 171; 960 mg/täglich oral) oder Docetaxel (n = 174; 75 mg/m² i.v. alle 3 Wochen). Im Docetaxel-Arm war nach Progression ein Cross-over zu Sotorasib zugelassen. Rund 1/4 der Patient:innen im Docetaxel-Arm nahm diese Option in Anspruch. Patient:innen mit aktiven Hirnmetastasen waren von CodeBreak 200 ausgeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war das unabhängig und verblindet ermittelte PFS; sekundäre Endpunkte waren u.a. Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR), Gesamtüberleben (OS) und Verträglichkeit sowie die von den Patient:innen selbst beurteilten Erfolgsparameter (patient-reported outcomes, PROs) wie etwa die Lebensqualität.

PFS-Vorteil mit Sotorasib in allen Subgruppen

- Sotorasib verbesserte das PFS gegenüber Docetaxel signifikant: Hazard Ratio 0,66 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,51–0,86); $p=0,002$).³
- Die **1-Jahres-PFS-Rate** lag im Sotorasib-Arm bei 24,8% (**medianes PFS** 5,6 Monate), im Docetaxel-Arm bei 10,1% (**medianes PFS** 4,5 Monate) (**Abb. 1**).
- Das bessere PFS mit Sotorasib war über alle untersuchten Subgruppen hinweg (nach Alter, Geschlecht, Studienregion, Ethnie, ECOG-Performance-Status, Anzahl Vortherapie-Linien, ZNS-Metastasen in der Vorgeschichte und PD-L1-Expression) konsistent.

Beim **OS** bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studientherapien. Die statistische Power der Studie war allerdings auch nicht darauf ausgelegt, einen solchen Unterschied nachzuweisen. Zudem war den Patient:innen in der Kontrollgruppe ein Wechsel von Docetaxel auf Sotorasib möglich. Neben dem besseren PFS wurde unter Behandlung mit Sotorasib auch eine signifikant höhere **ORR** (28,1% vs. 13,2%; $p<0,001$) und eine numerisch höhere **DCR** (82,5% vs. 60,3%) erzielt. Zudem wurde eine Remission unter Sotorasib doppelt so schnell erreicht wie mit Docetaxel (**mediane TTR** 1,4 vs. 2,8 Monate); die Remissionen hielten mit Sotorasib auch deutlich länger an (**mediane DOR** 8,6 vs. 6,8 Monate) und waren tiefer (**mediane DpR** 58,8% vs. 48,7%).

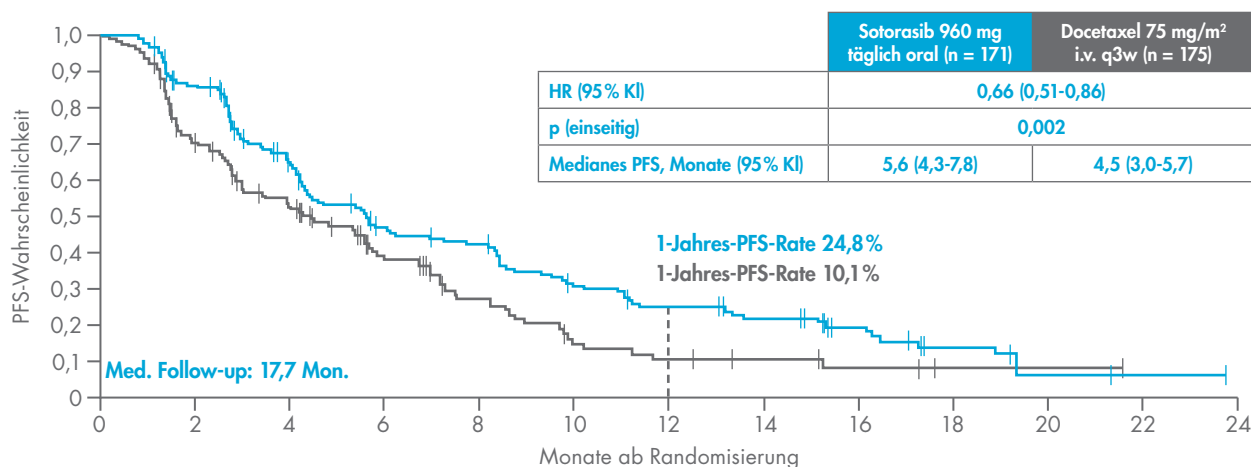


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) in CodeBreak 200 (modifiziert nach [3]).

Bessere Verträglichkeit von Sotorasib

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAE) traten unter Sotorasib – trotz der hier deutlich längeren Behandlungsdauer von median 20 vs. 12 Wochen – seltener auf als im Docetaxel-Arm:

- Häufigkeit von **TRAE ≥ Grad 3**: 33% mit Sotorasib vs. 40% mit Docetaxel;
- Häufigkeit **schwerwiegender TRAE**: 11% mit Sotorasib vs. 23% mit Docetaxel;

Die häufigsten **TRAE (alle Grade)** unter Behandlung mit **Sotorasib** waren Durchfall (34%), Übelkeit (14%), Appetitlosigkeit (11%), Anstieg der Transaminasen (10%) und Fatigue (7%). Unter **Docetaxel** traten am häufigsten Fatigue (25%), Alopezie (21%), Übelkeit (20%), Durchfall (19%), Anämie (18%), Appetitlosigkeit (14%), Stomatitis (11%), Asthenie (11%), Obstipation (11%), Neutropenie (10%) und febrile Neutropenie (5%) auf.

Höhere Lebensqualität und weniger Krankheits-symptome mit Sotorasib

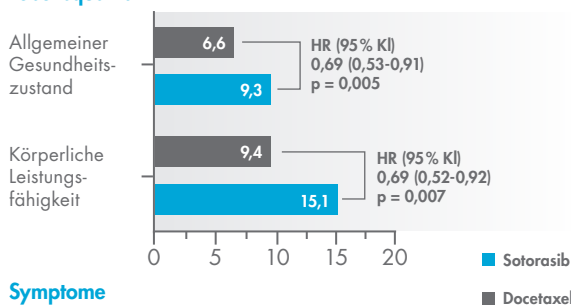
Die Therapiebeurteilung aus Patientensicht (patient reported outcomes, PROs) ergab unter Sotorasib eine weitgehende Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (global health status, GHS), der körperlichen Leistungsfähigkeit (physical functioning) und der Atemnot, während sich alle diese PROs unter Docetaxel deutlich verschlechterten. Entsprechend waren bei diesen PROs die Unterschiede zwischen den Messwerten beider Therapiearme zu allen Messzeitpunkten signifikant zugunsten von Sotorasib ($p < 0,001$). Die bessere symptombezogene Wirksamkeit von Sotorasib zeigte sich auch darin, dass sich eine Verschlechterung bei 4 der 5 untersuchten PROs (GHS, körperliche Leistungsfähigkeit, Dyspnoe und Husten) unter Therapie mit Sotorasib signifikant später einstellte als unter Docetaxel (**Abb. 2**). ■

SOTORASIB WAR AUCH BEI HIRNMETASTASEN WIRKSAM

Patienten mit manifesten Hirnmetastasen werden oft von klinischen Studien ausgeschlossen. Eine retrospektive Analyse der Studiendaten von CodeBreak 100 hat allerdings ergeben, dass es bei vorbehandelten Patient:innen mit NSCLC mit KRAS G12C-Mutation und stabilen Hirnmetastasen unter Behandlung mit Sotorasib zu intrakraniellen Komplettremissionen mit lang anhaltender Tumorstabilisierung gekommen ist.⁴ Auch ein aktueller Fallbericht beschreibt die gute Wirkung von Sotorasib auf Hirnmetastasen bei einer 61-jährigen NSCLC-Patientin mit KRAS G12C-Mutation.⁵

Nach mehreren Therapieversuchen einschließlich Docetaxel wurde bei dieser Patientin wegen einer systemischen und intrakraniellen Tumorprogression schließlich auf eine orale Therapie mit Sotorasib 960 mg/Tag umgestellt. Daraufhin kam es innerhalb von nur 6 Wochen zu einer **Rückbildung der systemischen Metastasen und einer nahezu kompletten intrakraniellen Remission. Dieser Effekt**

Lebensqualität



Symptome

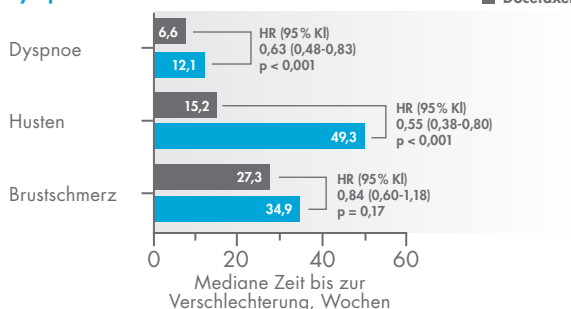


Abb. 2: Zeit bis zur Verschlechterung bedeutsamer PROs in CodeBreak 200 (modifiziert nach [3]).

hielt 5 Monate an. Ein halbes Jahr später befindet sich die Patientin in rein palliativer Behandlung. Die Autoren gelangen aufgrund dieses Krankheitsfalls zu der Einschätzung, dass Sotorasib bei NSCLC-Patient:innen mit KRAS G12C-Mutation und aktiven, noch nicht gezielt behandelten Hirnmetastasen eine Therapieoption sein könnte. Weitere Studien erscheinen daher sinnvoll. ■

SOTORASIB IM EAP – WIRKSAM UND VERTRÄGLICH

Im Rahmen eines **globalen Expanded-Access-Programms (EAP)** wurde Sotorasib bei 137 Patient:innen mit vorbehandeltem KRAS G12C-mutiertem NSCLC eingesetzt, die nicht alle den strengen Einschlusskriterien der Zulassungsstudie CodeBreak 100 genügen mussten.⁶ So hatten auch Patient:innen mit einem ungünstigen Performance-Status (PS) und anamnestisch bekannten Hirnmetastasen Zugang zu dem Programm. In der Teilstudie 436 mit 92 Patient:innen und einem 2-jährigen Follow-up wurde auch das PFS

ermittelt. In dieser Studie hatten 26% einen ECOG-PS von 2 und 38% Hirnmetastasen in der Anamnese.

Trotz dieser ungünstigen Ausgangsbedingungen betrug das mediane **PFS in dem EAP 6,7 Monate**; es war damit fast identisch mit dem Ergebnis in

CodeBreak 100 (6,8 Monate) und erreichte selbst in den Subgruppen mit PS 2 (6,5 Monate) und Hirnmetastasen-Anamnese (5,9 Monate) ähnlich gute Werte. Auch das **Sicherheitsprofil** von Sotorasib entsprach im Gesamt-EAP weitgehend dem in CodeBreak 100. ■

FAZIT:

- Sotorasib verlängerte in der Phase-III-Studie CodeBreak 200 bei vorbehandelten NSCLC-Patient:innen mit *KRAS* G12C-Mutation das mediane PFS gegenüber Docetaxel signifikant von 4,5 auf 5,6 Monate.
- Auch hinsichtlich Gesamtansprechrates, Tumorkontrollrate, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer ergaben sich Vorteile zugunsten von Sotorasib. Gleiches galt für relevante PROs wie etwa die Lebensqualität und Symptomlast.
- Sotorasib war besser verträglich und die Häufigkeit schwerer TRAE geringer als mit Docetaxel.
- Die retrospektive Analyse von CodeBreak-100-Daten und eine Kasuistik weisen auf eine Wirksamkeit von Sotorasib bei aktiven Hirnmetastasen hin.
- Die Studiendaten mit Sotorasib sind weitgehend konsistent mit den Ergebnissen, die im Rahmen eines EAP verzeichnet wurden.

QR-Code: Medizinisch-wissenschaftliche Informationen zu Sotorasib und weitere Materialien zur Phase-III-Studie CodeBreak 200 sowie zur Studie CodeBreak 100 finden Sie auf unserer Fachkreise-Seite (fachkreise.amgen.de).

MedInfo-Hotline: 0800 / 264 36 44. Medizinisch-wissenschaftliche Produktanfragen täglich von 8.00 bis 18.00 Uhr oder online auf medinfo.amgen.de.



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** 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; **3** Johnson ML et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with *KRAS* G12C mutation: CodeBreak 200 phase 3 study. Präsentiert auf dem ESMO 2022, 9.-13. September 2022, Paris, Frankreich; **4** Ramalingam S et al. Efficacy of sotorasib in *KRAS* p.G12C-mutated NSCLC with stable brain metastases: a post-hoc analysis of CodeBreak 100. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):S1123 (Abstract P52.03); **5** Koster K-L. Sotorasib shows intracranial activity in patients with *KRAS* G12C-mutated adenocarcinoma of the lung and untreated active brain metastases. *Case Rep Oncol* 2022;15:720-5; **6** Awad M et al. Sotorasib in advanced *KRAS* p.G12C-mutated non-small cell lung cancer: Safety and efficacy data from the global expanded access program. ESMO 2022 (Poster 989P)

IMPRESSUM

Amgen GmbH • Riesstraße 24 • 80992 München