

LUMYKRAS[®] Sotorasib Therapiemanagement

▶ [Link zur Fachinformation](#)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.
Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden.

Expertenrunde zum Thema Therapiemanagement

Diese Broschüre wurde in Zusammenarbeit mit Experten erstellt und gibt Ihnen Regeln und Tipps rund um das Thema Therapiemanagement an die Hand. Wir möchten uns herzlich bei den Experten für den regen Austausch ihrer Erfahrungen im Umgang mit Sotorasib bedanken!

PD Dr. med. Thomas Duell
Asklepios Lungenfachklinik München-Gauting

Dr. med. Jan Stratmann
Universitätsklinikum Frankfurt

1 KRAS-Mutation und Sotorasib	2 Anwendung und Dosierung	3 Wechselwirkungen	4 Dosisanpassung	5 Nebenwirkungs-Management	6 CodeBreak 100-Studie	7 Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	8 Anhang	9 Literatur
---	-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	--	--------------------	-----------------------

Inhaltsverzeichnis

1 KRAS-Mutation und Sotorasib	3	7 Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	15
Wirkmechanismus von Sotorasib.....	4	8 Anhang	16
2 Anwendung und Dosierung	5	8.1 Empfohlene Dosisanpassungen für Sotorasib	16
3 Wechselwirkungen zwischen Sotorasib und anderen Arzneimitteln	7	8.2 Studienergebnisse zum Effekt anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Sotorasib	17
3.1 Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Sotorasib.....	7	8.3 Studienergebnisse zum Effekt von Sotorasib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel	18
3.2 Wirkung von Sotorasib auf andere Arzneimittel.....	8	8.4 Definition der Schweregrade unerwünschter Arzneimittelwirkungen gemäß CTCAE	19
4 Dosisanpassung	9	8.5 Abkürzungen und Referenzwerte.....	20
5 Nebenwirkungs-Management	10	9 Literatur	21
5.1 Hepatische Nebenwirkungen	10	Impressum.....	22
5.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen	11		
5.3 Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung (ILD).....	12		
6 Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-II- Daten aus der CodeBreak 100-Studie	13		
Wirksamkeit	13		
Verträglichkeit	14		
Häufigkeit von TRAE in der Studie CodeBreak 100 ...	14		

1. KRAS-Mutation und Sotorasib

- **KRAS G12C** ist eine der häufigsten onkogenen Treibermutationen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). In etwa 13 % aller Adenokarzinome der Lunge – die wiederum einen Großteil aller NSCLC ausmachen – liegt diese Mutation vor.^{1,2,3}
- **KRAS ist eine GTPase**, die lange Zeit als medikamentös unangreifbar („undruggable“) galt. Dies wurde zum Teil auf die glatte Oberfläche des Proteins zurückgeführt, die keine Bindungstaschen aufweist, in die sich ein Wirkstoff anlagern könnte.
- Mit der Entwicklung von Sotorasib gelang es letzten Endes aber doch, einen chemischen Ansatzpunkt zu finden, an den das kleine Sotorasib-Molekül kovalent und irreversibel bindet und auf diese Weise spezifisch die Aktivität der KRAS G12C-mutierten Kinase hemmt.⁴

VIDEO

zum Wirkmechanismus von Sotorasib

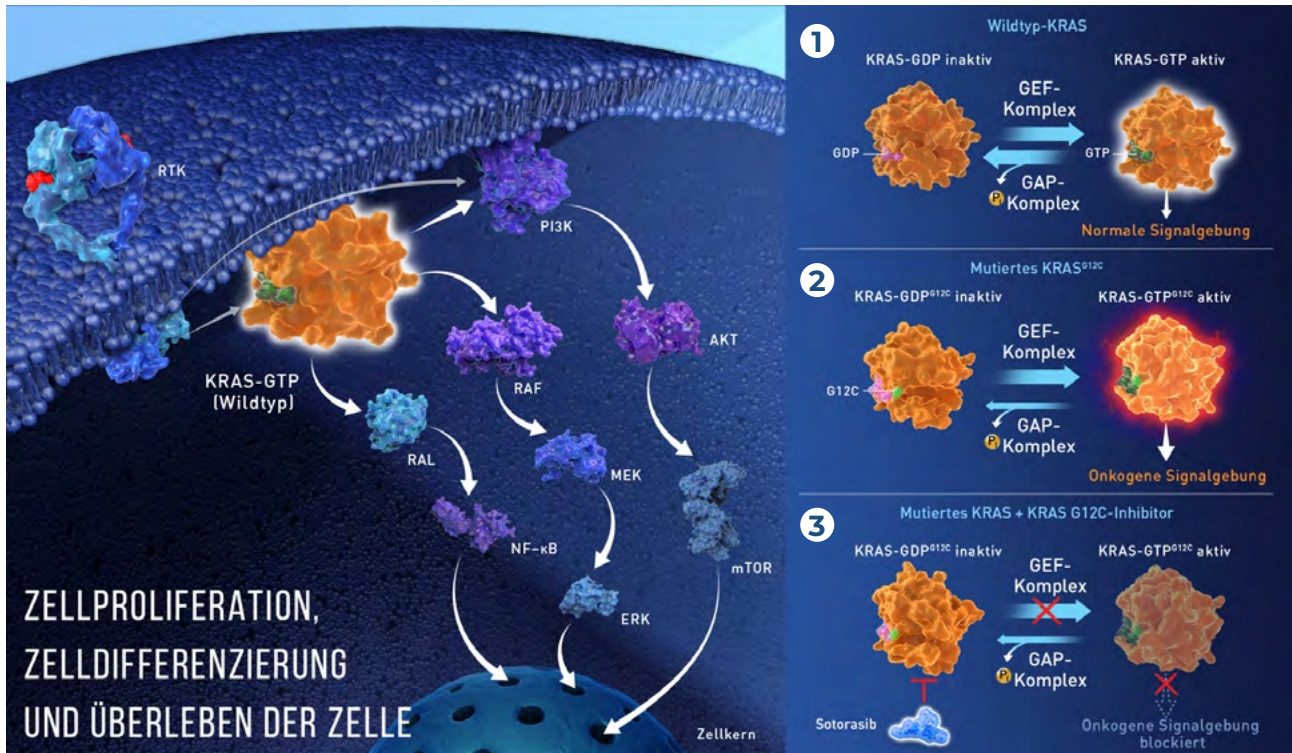


Wirkmechanismus (siehe ► Abb. S. 4)

1. **Wildtyp KRAS** wechselt zwischen der inaktiven (GDP-gebunden) und aktiven Form (GTP-gebunden) und fungiert als molekularer Ein- und Ausschalter für die Regulierung der nachgeschalteten Signalwege. Dieser Wechsel wird durch den GEF- bzw. GAP-Komplex unterstützt.
2. Bei der **KRAS G12C-Mutation** handelt es sich um DNA-Veränderungen im zwölften Codon des *KRAS*-Gens, die zu einer Substitution von Glycin (G) durch Cystein (C) in der Aminosäuresequenz des KRAS-Proteins führt. Die *KRAS* G12C-Mutation favorisiert die aktive (GTP-gebundene) Form des KRAS-mutierten Proteins, fördert die onkogene Signalgebung und treibt somit die Tumorgenese.
3. Sotorasib bindet irreversibel und kovalent an das Cystein 12 am mutierten KRAS G12C-Protein (Bindungstasche P2) und inaktiviert dieses dauerhaft.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

Wirkmechanismus von Sotorasib^{5,6}




Abkürzungen: AKT = Proteinkinase B; EGFR = epidermal growth factor receptor; ERK = extrazellulär signalregulierte Kinase; GAP = GTPase-aktivierendes Protein; GDP = Guanosindiphosphat; GEF= Guaninnukleotid-Austauschfaktor; GTP = Guanosintri-phosphat; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MEK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase; mTOR = mammalian target of rapamycin; NF-κB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Nuklearfaktor kappa-Leichtkettenverstärker aktivierter B-Zellen); Pi = anorganisches Phosphat; PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase; RAF = Protoonkogen-Serin-/Threoninproteinkinase; RAL = Ras-verwandtes Protein; RTK = Rezeptortyrosinkinase.

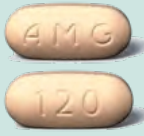
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

2. Anwendung und Dosierung

- LUMYKRAS® (Sotorasib) wird als Monotherapie angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) mit *KRAS* G12C-Mutation, bei denen nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression festgestellt wurde. ► [Link zur Fachinformation LUMYKRAS® \(Sotorasib\)](#)
- Das Vorhandensein einer *KRAS* G12C-Mutation muss vor Beginn der Sotorasib-Therapie mittels eines validierten Tests bestätigt werden.
 - [Link für mehr Informationen](#) zur Biomarker-testung beim NSCLC
- Die Behandlung mit Sotorasib wird bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Toxizitäten empfohlen.



Sotorasib steht in Tablettenform zur oralen Einnahme zur Verfügung. Jede Filmtablette enthält 120 mg Sotorasib




Empfohlene Dosierung von Sotorasib: **960 mg (8 Tabletten) einmal täglich alle 24 h**



Sotorasib kann **mit oder ohne eine Mahlzeit** eingenommen werden



Sotorasib sollte **jeden Tag zur gleichen Zeit** eingenommen werden.



Wurde eine **Dosis vergessen** und sind seit dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt mehr als 6 Stunden vergangen, darf die Dosis nicht mehr eingenommen werden. Die Behandlung wird dann am nächsten Tag wie verordnet fortgesetzt.

1

KRAS-
Mutation
und
Sotorasib

2

Anwen-
dung und
Dosierung

3

Wechsel-
wirkungen

4

Dosis-
anpassung

5

Neben-
wirkungs-
Manage-
ment

6

CodeBreak
100-Studie

7

Verpa-
ckung,
Lagerung
und Halt-
barkeit

8

Anhang

9

Literatur



Was tun bei Schluckbeschwerden?



120 ml

Patienten mit Schluckbeschwerden sollten die Tabletten in **120 ml zimmerwarmem Wasser ohne Kohlensäure** auflösen, ohne sie zu zerkleinern. Andere Flüssigkeiten dürfen nicht verwendet werden. Die Patienten müssen so lange umrühren, bis sich die Tabletten in kleine Stücke aufgelöst haben (die Tabletten lösen sich nicht vollständig auf), und sofort trinken. Das Aussehen der Lösung kann von blass- bis hellgelb variieren.



+ 120 ml

Das Behältnis muss **mit zusätzlichen 120 ml Wasser**, welches sofort getrunken werden muss, gespült werden. Wird der Inhalt nicht sofort getrunken, muss der Patient erneut umrühren, um sicherzustellen, dass die Tabletten aufgelöst sind. Die Lösung muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden getrunken wird.

Falls die Anwendung über eine **nasogastrale (NG) Sonde** oder **eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde** erfolgen muss, ist das oben beschriebene Vorgehen für das initiale Auflösen und das Spülen der Reste der 120 mg Tabletten zu befolgen. Die Lösung und Spülung sollten gemäß den Anweisungen des Herstellers der NG- oder PEG-Sonde mit den entsprechenden Wassermengen angewendet werden. Die bei Raumtemperatur aufbewahrte Lösung ist innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung anzuwenden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Sotorasib, außer in Wasser, nicht in anderen Flüssigkeiten aufgelöst werden. Säurehaltige Getränke (z. B. Fruchtsäfte) sind ebenfalls auszuschließen.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

3. Wechselwirkungen zwischen Sotorasib und anderen Arzneimitteln

Weitere Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen finden Sie in der ► [Fachinformation](#).

Bei Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium bestehen häufig Begleiterkrankungen, entsprechend erhalten diese Patienten in der Regel auch Medikamente, die nicht gegen die Tumorerkrankung gerichtet sind. Bei Anwendung von Sotorasib sollte daher möglichen Arzneimittelwechsel-

wirkungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

In pharmakokinetischen Studien nachgewiesene quantitative Effekte einer Komedikation von Sotorasib mit anderen Arzneimitteln sind im ► [Anhang \(8.2 und 8.3\)](#) aufgeführt.

3.1 Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Sotorasib

Substrate	Wechselwirkung	Empfehlung zur Komedikation mit Sotorasib	Beispiel-Medikamente
Säureblocker, wie PPI und H2-Rezeptor-Antagonisten	Sotorasib-Konzentration ↓	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht empfohlen, da die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Sotorasib nicht bekannt sind. ■ Wenn eine Behandlung mit einem säurereduzierenden Wirkstoff erforderlich ist, sollte Sotorasib entweder 4 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Anwendung eines lokal wirksamen Antazidums (z. B. Präparate mit Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid und/oder Calciumcarbonat +/- Kombination mit Alginat) eingenommen werden 	PPI: Omeprazol Pantoprazol, Lansoprazol Esomeprazol, Rabeprazol Dextansoprazol H2-Rezeptorantagonisten: Famotidin Ranitidin, Cimetidin
Starke CYP3A4-Induktoren	Sotorasib-Konzentration ↓	Nicht empfohlen	Rifampicin Enzalutamid, Mitotan Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepin, Johanniskraut
CYP3A4-Inhibitoren	Sotorasib-Konzentration →	Keine Dosisanpassung empfohlen	Itraconazol Erythromycin und Grapefruit

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

3.2 Wirkung von Sotorasib auf andere Arzneimittel

Substrate	Wechselwirkung	Empfehlung zur Komedikation mit Sotorasib	Beispiel-Medikamente
CYP3A4-Substrate	Plasmakonzentration eines CYP3A4-Substrats wird verringert, was zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sollte vermieden werden. ■ Wenn nötig, die Dosierung des betreffenden CYP3A4-Substrats gemäß Fachinformation anpassen 	Midazolam, Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormonelle Verhütungsmittel, Pimozid, Chinidin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus, Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Dronedaron, Amiodaron, Rivaroxaban, Apixaban
CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Substrate	<i>In-vitro</i> -Daten: Sotorasib induziert möglicherweise diese Enzyme; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt	Geeignete Überwachung empfohlen	
CYP2D6-Substrate	<i>In-vitro</i> -Daten: Sotorasib kann möglicherweise CYP2D6 hemmen; die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt	Geeignete Überwachung empfohlen	Flecainid, Propafenon, Metoprolol
BCRP-Substrate	Plasmakonzentration eines BCRP-Substrats wird erhöht, was zu einer erhöhten Wirksamkeit führen kann.	Überwachung auf Nebenwirkungen des BCRP-Substrats empfohlen. Wenn nötig, die Dosierung des BCRP-Substrats gemäß Fachinformation reduzieren.	Lapatinib, Methotrexat, Mitoxantron, Rosuvastatin, Topotecan
P-gp-Substrate	Sotorasib erhöht die Plasmakonzentration des P-gp-Substrats Digoxin und könnte daher die Nebenwirkungen verstärken.	Nicht empfohlen. Wenn nötig, Dosierung des P-gp-Substrats gemäß Fachinformation anpassen	Amiodaron, Chinin, Chinidin, Ciclosporin, Clarithromycin, Dabigatran, Digoxin, Digitoxin, Nifedipin, Nitrendipin, Diltiazem, Erythromycin

Hier finden Sie ► **weitere Informationen zu Arzneimittelinteraktionen** inkl. einer Auswahl klinisch relevanter Substrate, Inhibitoren und Induktoren der wichtigsten Stoffwechsellzyme und Transportproteine.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungs-Management	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

4. Dosisanpassung

Weitere Informationen zu Dosisanpassungen finden Sie in der ► **Fachinformation**.

- Die Dosierung sollte entsprechend der Toxizität von Sotorasib angepasst werden. Die festgelegten Regeln zur Dosisreduktion basieren auf klinischen Daten. Pharmakokinetische Daten deuten auf eine ähnliche Exposition bei niedrigeren Sotorasib-Dosen hin.
- Bei Auftreten von Toxizitätsereignissen sind **maximal zwei Dosisreduktionen** zugelassen. Sotorasib muss abgesetzt werden, wenn Patienten die Mindestdosis von einmal täglich 240 mg nicht vertragen.
- Nähere Informationen zur Dosisanpassung bei gastrointestinaler Toxizität, Lebertoxizität und interstitieller Lungenerkrankung (ILD) finden Sie im ► **Anhang (8.1)**.

Dosisreduktionsstufe	Dosis
Anfangsdosis	960 mg (8 Tabletten) einmal täglich
Erste Dosisreduktion	480 mg (4 Tabletten) einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	240 mg (2 Tabletten) einmal täglich

Die allgemeine Definition der Schweregrade unerwünschter Arzneimittelwirkungen findet sich im ► **Anhang (8.4)**. Die Definition der Schweregrade für spezifische Nebenwirkungen gemäß CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) kann z. B. bei ► https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf eingesehen werden.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungs-Management	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

5. Nebenwirkungs-Management

Weitere Informationen zu Nebenwirkungen finden Sie in der ► [Fachinformation](#).

5.1 Hepatische Nebenwirkungen

- Sotorasib kann Hepatotoxizität verursachen, die zu einem arzneimittelbedingtem Leberschaden (*drug-induced liver injury*, DILI) und zu Hepatitis führen kann.

Häufigkeit in CodeBreak 100⁸

- Die häufigsten hepatischen behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse (TRAE) ($\geq 10\%$) in CodeBreak 100 waren Anstiege der Transaminasen AST (15,1%, Grad 3: 5,6 %) und ALT (15,1 %, Grad 3: 6,3 %).⁸

Die häufigsten hepatischen TRAE, die eine Dosisanpassung (Aussetzen und/oder Reduktion der Dosis) erforderlich machten, waren Anstiege von AST (7,9 %), ALT (7,1 %) und AP (2,4 %).⁸

- Mit einer Dosisanpassung oder dauerhaftem Abbruch der Behandlung besserten sich diese Erhöhungen oder bildeten sich vollständig zurück und führten in klinischen Studien weder zu Fällen von Leberversagen noch zu Todesfällen.⁴

EXPERTEN-TIPP

Die meisten mit Sotorasib behandelten Patienten dürften zuvor bereits einen Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten haben. Daher sollte an verzögert auftretende immunologisch bedingte unerwünschte Ereignisse (irAE) gedacht werden, wenn nach Aussetzen der Sotorasib-Behandlung die Leberwerte nicht zeitnah abfallen. Außerdem ist bei Persistenz erhöhter Leberwerte die übliche Differentialdiagnostik angezeigt; auch mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln müssen unbedingt ausgeschlossen werden. Lassen sich keine anderen Ursachen für die erhöhten Leberwerte finden und kann ein Zusammenhang mit Sotorasib nicht ausgeschlossen werden, sollten die Therapieentscheidungen nach den Richtlinien im ► [Anhang \(8.1\)](#) getroffen werden.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungs-Management	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

Maßnahmen (siehe auch ► Anhang 8.1)⁴

- Um eine Lebertoxizität frühzeitig erkennen zu können, sollten die Leberwerte (**ALT, AST und Gesamtbilirubin**) vor Behandlungsbeginn und anschließend für 3 Monate 3-wöchentlich und danach monatlich oder in klinisch erforderlichen Abständen kontrolliert werden.
- Übersteigen die Leberwerte den Normbereich deutlich, gelten die im ► **Anhang (8.1)** aufgeführten Maßnahmen.

5.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Häufigkeit in CodeBreak 100⁸

- Die häufigsten gastrointestinalen TRAE ($\geq 10\%$) waren Diarrhoe (31,7 %, nur 4 % Grad 3) und Übelkeit (19,0 %, ausschließlich Grad 1–2).
- Die häufigsten gastrointestinalen TRAE, die eine Dosisanpassung (Aussetzen und/oder Reduktion der Dosis) erforderlich machten, waren Diarrhoe (7,9 %) und Übelkeit (2,4 %).

Prophylaxe

- Zur Prophylaxe und ggf. Behandlung dieser Nebenwirkungen sollten die in der S3-Leitlinie empfohlenen supportiven Maßnahmen angewendet werden⁷:
 - Bei Bedarf antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder Metoclopramid
 - Keine Diarrhoe-Prophylaxe, therapeutisch bei Diarrhoe Grad 1–2 Loperamid

Maßnahmen (siehe auch ► Anhang 8.1)⁴

- Sind Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen trotz supportiver Maßnahmen nicht tolerabel (Grad 3 oder 4), greifen die Regeln zur Dosisanpassung (siehe ► **Anhang (8.1)**): Aussetzen der Behandlung bis zur Besserung auf \leq Grad 1 oder den jeweiligen Ausgangsgrad, danach Wiederaufnahme in reduzierter Dosis).

EXPERTEN-TIPP

Zur Behandlung einer Diarrhoe sollte neben Opiumtinktur (*Tinctura Opii*) oder Racecadotril vor allem Octreotid in Betracht gezogen werden.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungs-Management	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

5.3 Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

- ILD/Pneumonitis ist eine schwere Nebenwirkung, die potenziell letal verlaufen kann.
- Unter Behandlung mit Sotorasib sollten die Patienten sorgfältig auf neu auftretende oder zunehmende pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine ILD hinweisen könnten (z. B. Atemnot, Husten, Fieber), im Zweifel sollte eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden (Computertomographie, Lungenfunktion inkl. Diffusionskapazität).

Häufigkeit

- In klinischen Studien trat bei drei von 359 Patienten (0,8 %), die Sotorasib erhielten, ILD/Pneumonitis auf; alle Fälle waren zu Beginn vom Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ILD/Pneumonitis betrug 2 Wochen (Bereich: 2 bis 18 Wochen). Sotorasib wurde bei zwei Patienten (0,6 %) aufgrund einer ILD/Pneumonitis abgesetzt.

Maßnahmen (siehe auch ► Anhang 8.1)⁴

- Bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis (z. B. Atemnot, Husten, Fieber) Behandlung mit Sotorasib unverzüglich unterbrechen.
- Bei bestätigter ILD/Pneumonitis Behandlung mit Sotorasib dauerhaft abbrechen.

Das **vollständige Nebenwirkungsprofil** finden Sie in der ► **Fachinformation**; siehe auch ► **Kapitel 6**.

EXPERTEN-TIPP

Besteht der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenreaktion, empfiehlt sich ggf. die Vorstellung bei einem Pneumologen; im Zweifelsfall sollte auch eine Lungenbiopsie durchgeführt werden. Bei bestätigter ILD, vor allem bei symptomatischem Verlauf, sollten zügig Steroide in einer Initialdosis von 1–2 mg pro kg Prednisolonäquivalent – unter anfangs engmaschiger Verlaufskontrolle – verabreicht werden.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

6. Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-II-Daten aus der CodeBreak 100-Studie

- Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sotorasib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit *KRAS* G12C-Mutation wurden in der Studie CodeBreak 100 (NCT03600883) untersucht.⁸ Es handelte sich um eine globale, multizentrische, einarmige offene Studie. ► [Link zu detaillierten Informationen über Sotorasib und dessen Studien-daten](#) und ► [Video zu Phase-II-Daten](#) (Skoulidis et al.)
- Das Follow-up betrug im Median 15,3 (1,1–18,4+) Monate.
- Die **Zeit bis zum objektiven Ansprechen** betrug im **Median nur 1,4 Monate**, die **Dauer des Ansprechens** im **Median 11,1 Monate** (Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls [95%-KI] 6,9, Obergrenze nicht abschätzbar).

Wirksamkeit

Endpunkt	Sotorasib 960 mg (n=124*)
ORR (CR oder PR), % [95%-KI]	37,1 [28,6–46,2]
Bestes Ansprechen, n (%)	
CR	4 (3,2)
PR	42 (33,9)
SD	54 (43,5)
PD	20 (16,1)
Nicht auswertbar	2 (1,6)
Fehlende Bildgebung	2 (1,6)
Krankheitskontrollrate (CR, PR oder SD), % [95%-KI]	80,6 [72,6–87,2]
Medianes PFS, Monate [95%-KI]	6,8 [5,1–8,2]
Medianes OS, Monate [95%-KI]	12,5 [10,0–NE]

* 2 Patienten hatten zu Studienbeginn keine messbaren Läsionen und waren daher nicht auswertbar.

Abkürzungen: CR = komplette Remission; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht ermittelbar; ORR = Gesamtansprechrare; OS = Gesamtüberleben; PD = Tumorprogression; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; SD = Tumorstabilisierung.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

Verträglichkeit

- Überwiegend waren TRAE von Grad 1–2, therapiebedingte **Todesfälle gab es nicht**.
- 1 Patient (0,8 %) hatte ein TRAE von Grad 4 (Pneumonitis und Dyspnoe).
- Die häufigsten TRAE, die eine Dosisanpassung nach sich zogen, waren Diarrhoe (10 Patienten [7,9 %]), AST-Erhöhung (10 Patienten [7,9 %]), ALT-Erhöhung (9 Patienten [7,1 %]), AP-Erhöhung (3 Patienten [2,4 %]) und Übelkeit (3 Patienten [2,4 %]).

Häufigkeit von TRAE in der Studie CodeBreak 100 (n=126)⁸

	N=126 (%)			
	Alle Grade	Grad 1 oder 2	Grad 3	Grad 4
Alle Ereignisse	88 (69,8)	62 (49,2)	25 (19,8)	1 (0,8)*
UE, die zu einer Dosisänderung führten	28 (22,2)	8 (6,3)	20 (15,9)	0
UE, die zum Therapieabbruch führten	9 (7,1)	4 (3,2)	4 (3,2)	1 (0,8)
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAE), die bei >5 % aller Patienten auftraten, n (%)				
Diarrhoe	40 (31,7)	35 (27,8)	5 (4,0)	0
Übelkeit	24 (19,0)	24 (19,0)	0	0
ALT-Erhöhung	19 (15,1)	11 (8,7)	8 (6,3)	0
AST-Erhöhung	19 (15,1)	12 (9,5)	7 (5,6)	0
Erschöpfung	14 (11,1)	14 (11,1)	0	0
Erbrechen	10 (7,9)	10 (7,9)	0	0
Erhöhung der AP im Blut	9 (7,1)	8 (6,3)	1 (0,8)	0
Makopapulöser Ausschlag	7 (5,6)	7 (5,6)	0	0

Abkürzungen siehe ► **Anhang (8.5)**.

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

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

7. Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit

- Sotorasib wird als 30-Tage-Vorrat in einem Karton mit 30 Blisterpackungen zu je 8 Filmtabletten zur Verfügung gestellt.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.



Bitte beachten Sie die Fachinformation für LUMYKRAS (Sotorasib) für mehr Details:

► <https://fachkreise.amgen.de/Produkte/LUMYKRAS/index.html>

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungs-Management	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

8. Anhang

8.1 Empfohlene Dosisanpassungen für Sotorasib⁴

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Hepatotoxizität	AST oder ALT Grad 2 mit Symptomen oder AST oder ALT Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen
	AST oder ALT $> 3 \times$ ULN mit Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN, ohne alternative Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung dauerhaft abbrechen
Interstitielle Lungenerkrankung (<i>interstitial lung disease</i> , ILD)/Pneumonitis	Beliebiger Grad	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis Behandlung dauerhaft abbrechen bei bestätigter ILD/Pneumonitis
Andauernde(s) Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe trotz supportiver Behandlung (einschließlich Antiemetika- oder Antidiarrhoika-Therapie)	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen
Sonstige mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Toxizität	Grad ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung aussetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf Wert zu Therapiebeginn Behandlung nach Erholung mit dem nächsten Dosisreduktionsschritt fortsetzen

Abkürzungen siehe ► **Anhang (8.5)**, Definition der Schweregrade siehe ► **Anhang (8.4)**

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

8.2 Studienergebnisse zum Effekt anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Sotorasib

Wirkstoff	Effekt auf die AUC von Sotorasib	Effekt auf C_{max} von Sotorasib	Empfehlung bei Komedikation
Omeprazol (wiederholte Dosen)	Nach Einzeldosis Sotorasib AUC ↓ um 42 % (nüchtern) bzw. 57 % (nach Nahrungsaufnahme) ^{4,9}	Nach Einzeldosis Sotorasib C_{max} ↓ um 57 % (nüchtern) bzw. 65 % (nach Nahrungsaufnahme) ⁴	Komedikation mit Säureblockern* vermeiden. Bei zwingender Indikation Sotorasib 4 h vor oder 10 h nach Verabreichung eines lokalen Antazidums geben ⁴
Famotidin (Einzeldosis)	Verabreichung 10 h vor bzw. 2 h nach einer Einzeldosis Sotorasib: AUC ↓ um 38 % ⁴	Verabreichung 10 h vor bzw. 2 h nach einer Einzeldosis Sotorasib: C_{max} ↓ um 35 % ⁴	
Rifampicin (wiederholte Dosen)	AUC ↓ um 51 % nach Einzeldosis Sotorasib ^{4,10}	C_{max} ↓ um 35 % nach Einzeldosis Sotorasib ^{4,10}	Komedikation mit starken CYP3A4-Induktoren vermeiden ⁴
Rifampicin (Einzeldosis)	kein Effekt ¹⁰	kein Effekt ¹⁰	—
Metformin	kein Effekt	kein Effekt ¹¹	—
Itraconazol	kein Effekt ⁴	kein Effekt ⁴	—

* Protonenpumpeninhibitoren (PPI), H₂-Rezeptorantagonisten oder lokale Antazida
Abkürzungen siehe ► **Anhang (8.5)**.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

8.3 Studienergebnisse zum Effekt von Sotorasib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Wirkstoff	Effekt auf die AUC von ...	Effekt auf C_{max} von ...	Empfehlung bei Komedikation
Sotorasib	Metformin: AUC weitgehend unverändert ¹¹	Metformin: C_{max} weitgehend unverändert ¹¹	—
Sotorasib	Midazolam: AUC ↓ um 53 % ⁴	Midazolam: C_{max} ↓ um 48 % ⁴	Komedikation mit CYP3A4-sensitiven Substraten* vermeiden. Bei zwingender Indikation Dosis der betreffenden Substanz gemäß Fachinfo erhöhen
Sotorasib	Digoxin: AUC ↓ um 21 % ^{4,12}	Digoxin: C_{max} ↓ um 91 % ^{4,11}	Komedikation mit P-gp-Substraten vermeiden (Nebenwirkungsgefahr!). Bei zwingender Indikation Dosis der betreffenden Substanz gemäß Fachinfo reduzieren

* Midazolam, Triazolam
Abkürzungen siehe ► **Anhang (8.5)**.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

8.4 Definition der Schweregrade unerwünschter Arzneimittelwirkungen gemäß CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Version v4.03 (deutsche Übersetzung)

Grad 1	Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert
Grad 2	Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen ATL*
Grad 3	Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden ATL**
Grad 4	Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert
Grad 5	Tod im (zeitlichen) Zusammenhang mit unerwartetem Ereignis

ATL = Aktivitäten des täglichen Lebens.

* Instrumentelle ATLs sind: Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld etc.

** Selbstversorgende ATLs sind: Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit.

Link zur aktuellen Version 5.0 der CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) im englischen Original z. B. hier ► https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

8.5 Abkürzungen und Referenzwerte

ALT	Alanin-Aminotransferase (auch ALT, früher GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase) Normbereich Männer 10–50 U/l bei 37 °C Normbereich Frauen 10–35 U/l bei 37 °C
AP	alkalische Phosphatase (auch ALP) Normbereich Männer ≤18 Jahre: ≤600 U/l Normbereich Männer >18 Jahre: 30–129 U/l Normbereich Frauen ≤18 Jahre: ≤600 U/l Normbereich Frauen >18 Jahre: 30–104 U/l
AST	Aspartat-Aminotransferase (auch AST, früher GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) Normbereich Männer 10–50 U/l bei 37 °C Normbereich Frauen 10–35 U/l bei 37 °C
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve („ <i>area under the curve</i> “)
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance</i> Protein
C_{max}	maximale Plasmakonzentration
CT	Computertomographie
GTP	Guanosin-Triphosphat
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten <i>rat sarcoma</i>
NSCLC	nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
P-gp	P-Glykoprotein
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
TRAE	behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis („ <i>treatment-related adverse event</i> “)
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	oberer Normwert (oberer Grenzwert des Normalbereichs, „ <i>upper limit of normal</i> “)

Quelle für Normbereiche: <https://www.labormedizin.org> und <https://flexikon.doccheck.com/de/>

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KRAS-Mutation und Sotorasib	Anwendung und Dosierung	Wechselwirkungen	Dosisanpassung	Nebenwirkungsmanagement	CodeBreak 100-Studie	Verpackung, Lagerung und Haltbarkeit	Anhang	Literatur

9. Literatur

- Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized therapy for lung cancer: striking a moving target. *JCI Insight* 2018;3(15):e120858. doi: 10.1172/jci.insight.120858
- Scheffler M et al. K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occurring mutations in other oncogenic pathways. *J Thorac Oncol* 2019;14:606–16
- Biernacka A et al. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet* 2016;209:195–8
- Fachinformation LUMYKRAS® (Sotorasib)
- Neel NF et al. The RalGEF-Ral effector signaling network: the road less traveled for anti-Ras drug discovery. *Genes Cancer* 2011;2:275–87
- Canon J et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019;575:217–23
- S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 – Februar 2020
- 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
- Cardona P et al. An open-label study to evaluate the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of sotorasib (AMG 510) in healthy subjects. Poster presented at: Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics; March 12, 2021; Virtual Meeting
- Cardona P et al. An open-label study to evaluate the effect of single and multiple doses of rifampin on the pharmacokinetics of sotorasib (AMG 510) in healthy subjects. Poster presented at: Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics; March 12, 2021; Virtual Meeting
- Vuu I et al. A phase I, open-label study to evaluate drug-drug interactions between metformin and sotorasib (AMG 510) in healthy subjects. Poster presented at: Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics; March 15, 2021; Virtual Meeting
- Cardona P et al. An open-label study to evaluate the effect of sotorasib (AMG 510) on digoxin pharmacokinetics in healthy subjects. Poster presented at: Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics; March 12, 2021; Virtual Meeting
- Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. Deutsche Version v4.03 vom 23. November 2017 (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg). URL: www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/CTCAE_4.03_deutsch_20190130_KLR.pdf

Weitere Informationen

zu LUMYKRAS® (Sotorasib) erhalten Sie
in der Fachinformation und auf der Fachkreiseite von Amgen
<https://fachkreise.amgen.de/Produkte/LUMYKRAS/index.html>

Medizinisch-wissenschaftliche Produktanfragen

telefonisch täglich von 8.00 bis 18.00 Uhr
über die MedInfo-Hotline 0800 264 36 44
oder online auf medinfo.amgen.de

IMPRESSUM

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