



Sotorasib vid KRAS G12c muterad metastaserad NSCLC, som andra eller tredje linjens behandling

Tidig bedömningsrapport 2021-09-21

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Sotorasib, alias AMG 510
Nyhetsbeskrivning	Första substans i ny läkemedelsgrupp specifikt för behandling av patienter med KRAS G12C-muterad lungcancer [1].
Klassificering	ATC-kod: L01E
Företag	Amgen
Indikation, förväntad	Andra eller tredje linjens behandling vid KRAS G12C-muterad lokalt avancerad eller metastaserad lungcancer.
Verkningsmekanism	KRAS G12C-mutationen ses hos vissa tumörtyper, framför allt bukspottkörtelcancer, kolorektalcancer och icke-småcellig lungcancer, och spelar en nyckelroll i tumörcellstillväxt [2,3]. Mutation gör att KRAS hamnar i sin aktiva form vilket leder till en intracellulär signalering via RAF/MEK/ERK. Ökad signalering i dessa vägar leder till ökad proliferation och överlevnad hos tumörcellen. När en KRAS G12C-hämmare som sotorasib binder enzymet så stannar det i sin inaktiva form och signaleringen blockeras, vilket i djurmodeller visats begränsa tumörtillväxt.
Dosering, förväntad	1 tablett sotorasib 960 mg dagligen. Behandling sker till progression eller oacceptabel toxicitet. Mediantiden till progression var i studien cirka 6,7 månader.
Administreringsätt	Per oral administrering.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-12 [4] Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021 Q4 Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Var? USA [5]
Berörd vårdverksamhet	Specialist i lungmedicin alternativt onkologi.
Försäljningssätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgift för sotorasib saknas, pris för ett urval nyligen introducerade ALK- och EGFR-hämmare som används vid behandling av NSCLC presenteras nedan och kan tjäna som ett riktmärke. Alektinib: Läkemedelskostnaden per månad cirka 50 000 kronor Brigatinib : Läkemedelskostnaden per månad cirka 50 000 kronor Osimertinib: Läkemedelskostnaden per månad cirka 58 000 kronor [6] Aktuellt pris i USA är \$17 900 per månad [7].



Annan påverkan	Testning för KRAS-mutationer görs redan idag genom NGS-paneler för de allra flesta patienter. Re-testning vid recidiv kan däremot komma att göras i högre utsträckning om sotorasib introduceras, vilket medför ökad kostnad.
Sjukdomen	
Förekomst	<ul style="list-style-type: none"> • I Sverige diagnosticeras ungefär 3500 patienter med NSCLC varje år [8,9]. • I västvärlden uppskattas 20-40 procent av patienter med NSCLC ha en KRAS-mutation, men förekomsten är ofullständigt känd [10]. • KRAS-mutationer består av olika subtyper. 35-43 procent av alla KRAS-mutationer i västvärlden är KRAS G12C-mutationer [10,11]. Det finns även uppgifter om att cirka 11-13 procent av patienter med NSCLC har KRAS G12C mutation [10,12]. • Det innebär att omkring 450 patienter/år diagnosticeras med NSCLC och KRAS G12C-mutation. En del patienter kommer, beroende på stadium vid diagnos, att opereras och erbjudas radiokemoterapi men kan bli aktuella för behandling vid recidiv. Antalet patienter som i realiteten skulle kunna bli aktuella för behandlingen begränsas även av deras allmäntillstånd och därmed möjlighet att tolerera en andra eller tredje linjens behandling. • Ett grovt estimat kan vara att maximalt 300 patienter/år kan komma att behandlas om sotorasib får indikation som andra eller tredje linjens behandling. • Vid närvaro av KRAS-mutation förekommer vanligen ingen mutation i EGFR/BRAF/ALK/ROS1. Därmed är de flesta patienter med KRAS-mutation idag hänvisade till cytostatikabehandling när de sviktat på immunterapi [8].
Sjukdomens svårighetsgrad	<ul style="list-style-type: none"> • Sjukdomens svårighetsgrad bedöms som mycket hög. • Lungcancer är asymtomatisk under en betydande del av förloppet och kurativ terapi är möjlig endast i de tidigare och då oftast asymtomatiska stadierna. • Lungcancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män och kvinnor sammantagna. • Beräknad relativ 5-årsöverlevnad är cirka 20 procent (män 17 procent, kvinnor 24 procent). • Prognosen vid lungcancer beror, liksom vid andra maligna sjukdomar, på en rad kliniska och tumörrelaterade faktorer. Två av de viktigaste kliniska prognosfaktorerna vid lungcancer är tumörstadium och patientens performance status, men även kön, ålder, tumörtyp, val av behandling och en rad tumörbiologiska egenskaper har prognostisk betydelse [8].



Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Antitumoral läkemedelsbehandling vid metastaserad NSCLC omfattar flera modaliteter: konventionell cytostatikabehandling, målriktad terapi och immunterapi. Dessa kan bidra till symptomkontroll och förlängd överlevnad.</p> <p>Utifrån dagens behandlingsstrategi och läkemedelsindikationer (i synnerhet då ett flertal aktuella läkemedel godkänts i första linjen) bör primär utredning av patienter med NSCLC omfatta molekyllärpatologisk analys av EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS1 och PD-L1-uttryck i tumören. Vid närvaro av KRAS-mutation förekommer vanligen ingen mutation i EGFR/BRAF/ALK/ROS1. Det saknas dock idag specifik behandling för patienter med just KRAS-mutation varför dessa erbjuds cytostatika och immunterapi enligt nedan.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vid avsaknad av behandlingsprediktiva tumör genetiska markörer rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika och pembrolizumab eller atezolizumab.• Vid skivepitelcancer rekommenderas induktionsbehandling med pembrolizumab, karboplatin och paklitaxel/nab-paklitaxel följt av underhållsbehandling med pembrolizumab.• Vid NSCLC av annan typ än skivepitelcancer rekommenderas induktionsbehandling med pembrolizumab, cisplatin/karboplatin och pemetrexed följt av underhållsbehandling med pembrolizumab och pemetrexed, alternativt induktionsbehandling med atezolizumab, karboplatin och nab-paklitaxel följt av underhållsbehandling med atezolizumab.• Hos patienter med NSCLC, oavsett histologisk subtyp, och PD-L1-uttryck ≥ 50 procent är monoterapi med pembrolizumab ett alternativt förstahandsval.• Som recidivbehandling efter primär cytostatikabehandling rekommenderas i första hand monoterapi med en PD-1- eller PD-L1-hämmare, i andra hand med docetaxel eller pemetrexed.• Som recidivbehandling efter primär immunterapi med pembrolizumab (utan cytostatika) rekommenderas cytostatikabehandling med en platiniumkombination enl. ovan.• Vid recidiv efter kombinationsbehandling med cytostatika och immunterapi kan monoterapi med docetaxel eller pemetrexed övervägas [8].
---------------------------------	--



Vetenskaplig dokumentation

	<p>Code Break 100 (NCT03600883)</p> <p>Fas 1/2 oblandad studie som utvärderar säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik och farmakodynamik för AMG 510 monoterapi hos patienter med avancerade solida tumörer med KRAS G12C-mutation och AMG 510 kombinationsbehandling hos patienter med avancerad NSCLC med KRAS G12C-mutation [13].</p>	<p>CodeBreak 200 (NCT04303780)</p> <p>Fas 3 multicenterstudie med AMG 510 jämfört med docetaxel vid tidigare behandlad inoperabel/metastaserad KRAS G12C-muterad NSCLC .</p>
Typ av studie	Internationell Fas 1/2-studie utan kontrollgrupp. Nedan presenteras data från fas II-delen vid NSCLC och dosen 960 mg.	Fas 3-studie med jämförelsearm påbörjad sommaren 2020.
Status	Studien är pågående och data kan förväntas rapporteras löpande, nedan presenteras data från analys presenterad i januari 2021 gällande 126 patienter med KRAS G12C-muterad NSCLC	Studien är pågående.
Antal patienter	126 patienter (endast 123 hade mätbar/synlig tumör); Medianålder 63,5 år (spridning 37-80 år).	Förväntas inkludera 650 patienter.
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Kvinnor/Män >18 år • Patologiskt dokumenterad, lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med KRAS G12C mutation bekräftad med molekyllärtest. • Progress trots anti-PD-1/PD-L1 immunterapi och/eller platinumbaserad kombinationskemoterapi, inklusive målriktad terapi om förändringar i EGFR, ALK eller ROS1 . • ≤ 3 föregående terapilinjor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kvinnor/Män >18 år • ECOG ≤ 1 • Patologiskt dokumenterad, tidigare behandlad, lokalt avancerad och inoperabel eller metastaserande NSCLC med KRAS- G12C-mutation bekräftad med molekyllärtest.
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Aktiva hjärnmetastaser. • Hjärtinfarkt senaste 6 månaderna. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktiva hjärnmetastaser. • Hjärtinfarkt senaste 6 månaderna.
Interventions-behandling	<ul style="list-style-type: none"> • 960 mg dagligen 	Sotorasib 21 dagars cykel

Jämförelsearm /-ar	Ingen jämförelsearm.	Docetaxel 21 dagars cykel
Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Resultat redovisade efter medianuppföljningstid på 9,3 månader.</p> <p>Andel patienter med bekräftad respons: 37,4% (46/123)</p> <p>Två kompletta responser och 44 partiella responser noterades.</p>	Progressionsfri överlevnad
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<ul style="list-style-type: none"> • Vid medianuppföljning 6.9 månader för DOR (Duration of Response) var 52.2% av de som initialt svarat på behandlingen kvar på behandling utan tumörprogress. • Andel patienter med stabil sjukdom, partiell eller komplett respons (DCR): 80,5% • Median progressionsfri överlevnad (PFS) : 6,7 månader 	Ett flertal olika, bland annat totalöverlevnad
Säkerhet	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsrelaterade biverkningar uppmärksammades hos 88 (69,8%) av patienterna och medförde att 9 (7,1%) patienter avslutade behandling. 	



	<ul style="list-style-type: none"> • Grad ≥ 3 behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades för 26 (20,6%) patienter. • De biverkningar av grad ≥ 3 som drabbade $>3\%$ av patienterna var stegring av ALAT (8/126, 6,3%), stegring ASAT (7/126, 5,6%) och diarré (5/126, 4,0%). • Inga biverkningar med dödlig utgång noterades. 	
<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Fas 1/2-studien består endast av 126 patienter och saknar kontrollgrupp, vilket försvårar bedömning av relativ effekt jämfört med cytostatikabehandling som skulle kunna vara aktuell för de inkluderade patienterna. Det är svårt att bedöma det långsiktiga värdet baserat på i huvudsak tumörrespons. Vidare är beskrivningen av biverkningsprofilen begränsad i det publicerade abstractet där endast biverkningar som bedömts vara kopplade till behandlingen redovisas (treatment related adverse events, TRAE). I en publikation av fas 1-delen av studien (där även bland annat kolorektalcancerpatienter ingick) anges andelen med grad ≥ 3 biverkningar (adverse event, AE) till 53 procent och TRAE grad ≥ 3 till cirka 11 procent.</p> <p>Resultat gällande prognostiskt värde av KRAS-mutationer i NSCLC är motsägelsefulla, och det är fortfarande inte helt klargjort hur olika KRAS-mutationer associeras med kliniskt behandlingsutfall [10].</p>	
<p>Pipeline</p>		
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Åtminstone fem olika KRAS-inhiberande antitumorala läkemedel, med något olika verkningsmekanismer, är i fas 1/2-studier [1].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fas 2 singel-center farmakodynamikstudie med TVB-2640 vid KRAS-muterad NSCLC [14]. • Randomiserad fas 3-studie med adagrasib (MRTX849) jämfört med docetaxel hos patienter med tidigare behandlad KRAS G12C-muterad NSCLC [15]. • Fas 1a/1b-studie med GDC-6036 som monoterapi och kombinerat med andra terapier vid avancerad eller metastaserad KRAS G12C-muterad solid tumör [16]. • Fas 1-studie med JNJ-74699157 vid avancerad KRAS G12C-muterad solid tumör [17]. • Fas 1-multicenterstudie med mRNA-5671/V941 som monoterapi och kombinerat med pembrolizumab vid KRAS-muterad NSCLC, kolorektalcancer eller bukspottskörtelcancer [18]. 	



	<ul style="list-style-type: none"> Fas 1-studie med BI 1701963 som monoterapi och kombinerat med trametinib vid KRAS-muterad solid tumör [19].
Andra indikationer för läkemedlet	<ul style="list-style-type: none"> Fas 1-studie med AMG 510 (sotorasib) till personer med kinesisk härkomst med KRAS G12C-muterad solid tumör [20]. Fas 1b-studie med AMG 510 (sotorasib) som monoterapi och kombinerat med andra terapier vid KRAS G12C-muterad solid tumör [21].

Övrigt

Farmakokinetik

I in vitro-studier eliminerades sotorasib i huvudsak genom CYP3A-metabolism, med bildande av metaboliten M24 som har väldigt liten aktivitet jämfört med modersubstansen. In vitro har det noterats en hämning av CYP3A samt även en induktion av CYP3A4 vilket innebär en risk för läkemedelsinteraktioner. Sotorasib är även ett P-glykoproteinsubstrat in vitro, vilket medför att samtidig behandling med läkemedel som inducerar/inhiberar P-glykoprotein möjligen kan påverka både absorption och elimination av sotorasib. Mer humanfarmakokinetiska data krävs för att avgöra variabilitet mellan patienter och eventuella risker för läkemedelsinteraktioner [22].

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Linda Myllymäki, ST-läkare Klinisk Farmakologi Region Östergötland

Henrik Lövborg, Docent, Apotekare Klinisk Farmakologi Region Östergötland

Referenser

1. A. Mullard. Cracking KRAS. Nat Rev Drug Discov. 18 (2019)887-891
2. Adis Insight sotorasib <https://adisinsight.springer.com/drugs/800052645>
3. J.G Christensen et al. Targeting KRAS G12C mutant cancer with a mutation-specific inhibitor. Journal of Internal Medicine, 2020, 288; 183–191
4. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting .pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf)
5. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sotorasib-kras-g12c-mutated-nslc>
6. <https://www.tlv.se/>
7. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-05-28/amgen-lung-cancer-drug-that-targets-mutation-approved-in-u-s>
8. Nationellt Vårdprogram Lungcancer 2020-06-02 version 4.0 <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/varldprogram/nationellt-varldprogram-lungcancer.pdf>
9. CANCER I SIFFROR 2018 Cancerfonden och Socialstyrelsen i samarbete. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf>
10. M Sebastian et al. 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 154(2021)51-61.
11. Ghimessy A. et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. Cancer Metastasis Rev 39, 1159–1177 (2020)
12. David S Hong et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med 2020; 383:1207-1217



13. Registrational Phase 2 trial of sotorasib in KRAS G12Cmutated NSCLC, Abstract from WCLC2020 Singapore, presenting author Bob T. Li January 2021
 14. <https://www.clinicaltrials.gov/> NCT03808558
 15. <https://www.clinicaltrials.gov/> NCT04685135
 16. <https://www.clinicaltrials.gov/> NCT04449874
 17. <https://www.clinicaltrials.gov/> NCT04006301
 18. <https://www.clinicaltrials.gov/> NCT03948763
 19. <https://www.clinicaltrials.gov/> NCT04111458
 20. <https://www.clinicaltrials.gov/> NCT04380753
 21. <https://www.clinicaltrials.gov/> NCT04185883
- https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1917239/suppl_file/nejmoa1917239_protocol.pdf

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinators Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.