

**Дисклеймер:**

1. Данный материал предоставляется в рамках поддержки и развития научных и медицинских знаний с целью информирования и повышения осведомленности специалистов в области здравоохранения путем доведения до их сведения актуальной, сбалансированной и достоверной медицинской информации о лекарственном препарате соторасиб, одобренных показаниях к применению, режиме дозирования и нежелательных явлениях для обеспечения надлежащего назначения и безопасности пациентов посредством контроля НЯ/токсичности.
2. Данный материал предназначен исключительно для персонального пользования, не для распространения и коммерческого использования (например, перепродажи любой третьей стороне).



## Исследование безопасности, фармакокинетики и эффективности соторасиба при солидных опухолях, экспрессирующих мутацию *KRAS* G12C, 1-2 фазы (CodeBreak 100)

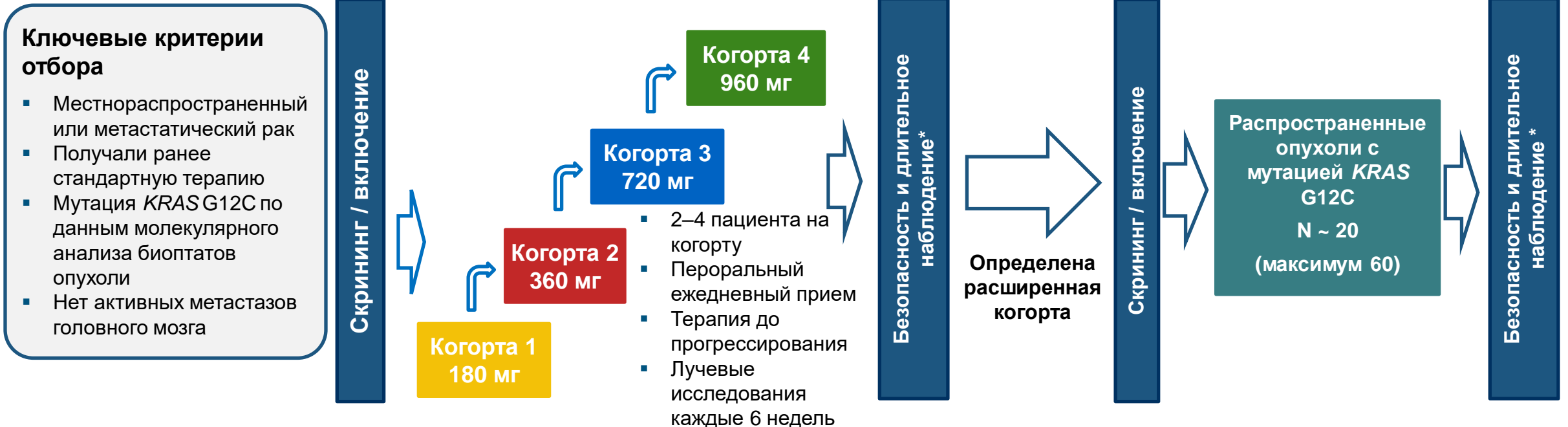


CDx - сопутствующая диагностика; бкДНК - бесклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; ИО - иммуноонкологический; KRAS - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого.

# Дизайн исследования 1 фазы

## Многоцентровое, открытое, 1 фазы – повышение дозы

## Расширенная когорта



**Первичная конечная точка: **безопасность****, включая дозолIMITИРУЮЩУЮ токсичность

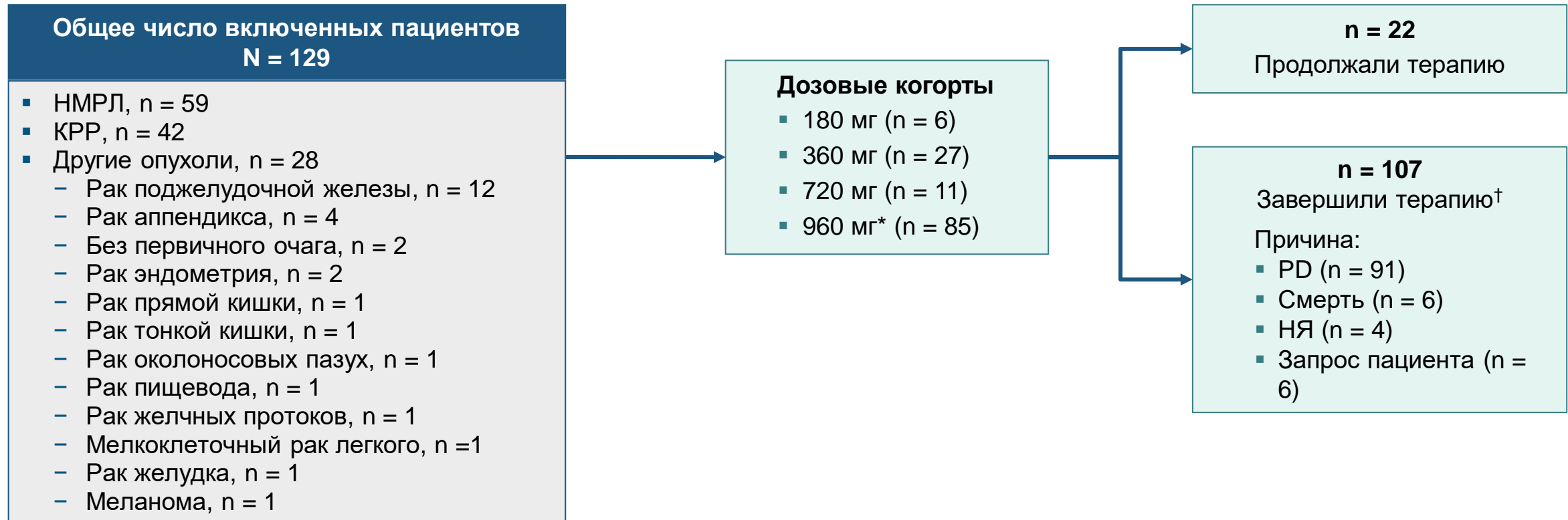
**Вторичные конечные точки: ФК; ЧОО; ДО; ЧКЗ; ВБП; длительность СЗ**

\*30 (+7) дней после завершения терапии с целью оценки безопасности; каждые 12 недель – при длительном наблюдении.

ЧКЗ - частота контроля заболевания; ДО - длительность ответа; *KRAS* - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; ЧОО - частота объективных ответов; ВБП - выживаемость без прогрессирования заболевания; ФК - фармакокинетика; СЗ - стабилизация заболевания; Тх - лечение.

Hong DS. Oral presentation at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 Virtual Congress; September 19-21, 2020.

# Популяция исследования



**Дата завершения сбора данных:** 1 июня 2020 года. Медиана длительности наблюдения – 11,7 месяца (размах вариации: 4,6–21,2) месяца.

## Включались пациенты с 13 различными опухолями, экспрессирующими мутацию *KRAS G12C*

\*Расширенная когорта и RP2D: соторасиб использовался в дозе 960 мг, 1 раз в сутки. <sup>†</sup>Только один пациент досрочно завершил терапию вследствие связанного с ней нежелательного явления(повышения активности АЛТ и АСТ 3 степени).

НЯ - нежелательное явление; АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспаратаминотрансфераза; КРР - колоректальный рак; KRAS - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; PD - прогрессирование заболевания; RP2D - доза, рекомендуемая для исследований 2 фазы.

Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

Hong DS et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217. (Suppl Appendix)

© 2022 Amgen. All rights reserved. For Medical and Scientific Affairs

# Исходные характеристики пациентов

Исходные характеристики	960 мг (n = 85)	Все пациенты (N = 129)
Медиана возраста – годы (размах вариации)	64 (37–83)	62 (33–83)
Женщины , n (%)	37 (44)	66 (51)
Раса, n (%)		
Европеоидная	61 (72)	98 (76)
Монголоидная	15 (18)	16 (12)
Негроидная	4 (5)	6 (5)
Другая	5 (6)	9 (7)
Основной тип опухоли , n (%)		
НМРЛ	<b>34 (40)</b>	<b>59 (46)</b>
Курят сейчас / ранее*	30 (88)	53 (90)
Получали ингибиторы PD-1/L1 *	28 (82)	53 (90)
Получали препараты платины*	34 (100)	59 (100)
КРР	25 (29)	42 (33)
Другой	26 (31)	28 (22)

Исходные характеристики	960 мг (n = 85)	Все пациенты (N = 129)
Индекс ECOG, n (%)		
0	26 (31)	35 (27)
1	54 (64)	87 (67)
2	5 (6)	7 (5)
Количество предшествующих линий системной терапии при метастатической фазе заболевания, n (%)		
1	15 (18)	17 (13)
2	24 (28)	32 (25)
3	15 (18)	25 (19)
> 3	29 (34)	53 (41)
Медиана (размах вариации)	3 (0–10)	3 (0–11)

- **90% пациентов с НМРЛ получали ранее ингибиторы PD-1/PD-L1 и 100% - препараты платины**

**Пациенты получали ранее большее количество режимов противоопухолевой терапии по поводу метастатической фазы заболевания (медиана – 3; размах вариации: 0-11)**

Дата завершения сбора данных: 1 июня 2020 года.

\* В знаменателе – число пациентов с НМРЛ.

КРР - колоректальный рак; ECOG - Восточная объединенная онкологическая группа США, НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; PD-1 - программируемая гибель-1; PD-L1 - лиганд программируемой гибели 1.

Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

© 2022 Amgen. All rights reserved. Amgen and Scientific Affairs

# Отмечавшиеся на фоне терапии нежелательные явления ( $\geq 10\%$ пациентов) (все солидные опухоли)

Отмечавшиеся на фоне терапии нежелательные явления	Все пациенты (N = 129) n (%)			
	Любой степени	$\geq 3$ степени	$\geq 4$ степени	5 степени
Диарея	38 (30)	5 (4)	0	0
Утомляемость	30 (23)	3 (2)	0	0
Тошнота	27 (21)	2 (2)	0	0
Рвота	23 (18)	5 (4)	0	0
Боли в животе	23 (18)	4 (3)	0	0
Диспноэ	21 (16)	3 (2)	1 (1)	1 (1)
Кашель	20 (16)	0	0	0
Боль в спине	19 (15)	2 (2)	0	0
Снижение аппетита	19 (15)	1 (1)	0	0
Головная боль	18 (14)	0	0	0

Отмечавшиеся на фоне терапии нежелательные явления	Все пациенты (N = 129) n (%)			
	Любой степени	$\geq 3$ степени	$\geq 4$ степени	5 степени
Повышение АСТ	17 (13)	3 (2)	0	0
Анемия	17 (13)	6 (5)	0	0
Головокружение	17 (13)	0	0	0
Повышение АЛТ	15 (12)	6 (5)	1 (1)	0
Запор	15 (12)	0	0	0
Пирексия	14 (11)	0	0	0
Инсомния	14 (11)	0	0	0
Миалгия	13 (10)	0	0	0
Периферические отеки	13 (10)	0	0	0
Артралгия	13 (10)	2 (2)	0	0

**Наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны ЖКТ.  
Большинство НЯ имели 1 или 2 степень выраженности**

Дата среза данных: 1 июня 2020 года.

АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспартатаминотрансфераза.

Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

# Нежелательные явления, связанные с терапией (≥ 3 степени или с частотой ≥ 5%) (все солидные опухоли)

Нежелательные явления, связанные с терапией	Все пациенты (N = 129) n (%)			
	Любой степени	≥ 3 степени	≥ 4 степени	5 степени
Все	73 (57)	15 (11)	1 (1)*	0
Диарея	26 (20)	5 (4)	0	0
Повышение АСТ	14 (11)	3 (2)	0	0
Повышение АЛТ	13 (10)	6 (5)	1 (1)*	0
Утомляемость	11 (9)	0	0	0
Анемия	8 (6)	4 (3)	0	0
Тошнота	8 (6)	0	0	0

Нежелательные явления, связанные с терапией	Все пациенты (N = 129) n (%)			
	Любой степени	≥ 3 степени	≥ 4 степени	5 степени
Повышение ЩФ крови	7 (5)	2 (2)	0	0
Снижение количества лимфоцитов	2 (2)	1 (1)	0	0
Повышение ГГТП	1 (1)	1 (1)	0	0
Гепатит	1 (1)	1 (1)	0	0
Гипонатриемия	1 (1)	1 (1)	0	0

**Наиболее частым связанным с терапией НЯ являлась диарея, наиболее часто имевшая 1 или 2 степень тяжести**

Дата среза данных: 1 июня 2020 года.

\*Отмечалось повышение АЛТ 4 степени, разрешившееся до исходного уровня при временном снижении дозы препарата и постепенной отмене глюкокортикоидов.

ЩФ - щелочная фосфатаза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспаратаминотрансфераза; ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза.

Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

Hong DS et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217. (Suppl Appendix)

# Первичная конечная точка

## Безопасность (все локализации, все дозы)

НЯ, n (%)	Все пациенты (N = 129)			
	Любой степени	≥ 3 степени	≥ 4 степени	Летальные
TEAE				
-Все	125 (97)	68 (53)	26 (20)	22 (17)*
-Серьезные	58 (45)	51 (40)	25 (19)	22 (17)
-Приведшие к досрочной отмене терапии	9 (7)	9 (7)	4 (3)	4 (3)
TRAE				
-Все	73 (57)	15 <sup>†</sup> (12)	1 (1) <sup>‡</sup>	0

- Не отмечалось дозолимитирующей токсичности
- Не отмечалось связанных с терапией летальных НЯ
- Связанные с терапией НЯ 3 или 4 степени отмечались у 11,6% пациентов

**Соторасиб в монотерапии обладал высокой безопасностью, обеспечивая низкую частоту досрочного завершения терапии вследствие развития НЯ**

Дата среза данных: 1 июня 2020 года.

\* Из 22 пациентов, имевших летальные нежелательные явления по любой причине в процессе лечения, 4 пациента непосредственно завершили терапию вследствие этих НЯ. Остальные пациенты завершили терапию до развития летальных НЯ, и поэтому летальные НЯ не были зафиксированы как причина досрочного завершения терапии у этих пациентов.

<sup>†</sup> У 15 пациентов отмечались TRAE 3 или 4 степени. TRAE 3 степени включали повышение АЛТ (5%), диарею (4%), анемию (3%), повышение АСТ (2%), повышение ЩФ в крови (2%), гепатит (1%), снижение количества лимфоцитов (1%), повышение ГГТП (1%) и гипонатриемия (1%). Один пациент досрочно завершил терапию вследствие повышения активности АЛТ и АСТ 3 степени.

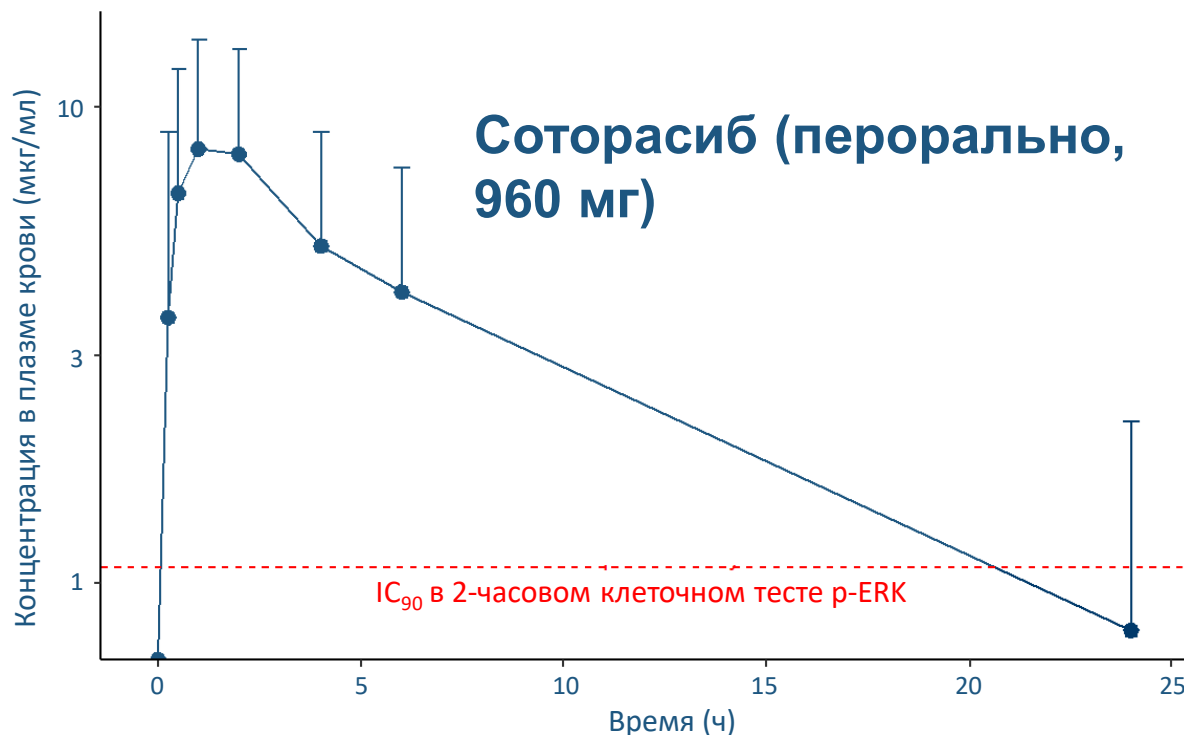
<sup>‡</sup> Отмечалось повышение активности АЛТ 4 степени, разрешившееся до исходного уровня при временном снижении дозы препарата и постепенной отмене глюкокортикоидов.

**НЯ - нежелательное явление; ЩФ - щелочная фосфатаза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспартатаминотрансфераза; ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза; TEAE - НЯ, отмечавшееся на фоне терапии; TRAE - связанное с терапией НЯ.**

Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

Hong DS et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217. (Suppl Appendix)

# Вторичные конечные точки: Фармакокинетика соторасиба (обоснование дозы 960 мг)



Геометрическое среднее (% CV)*		
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>0-24ч</sub> (ч·мкг/мл)	t <sub>1/2,z</sub> (ч)
7,5 (98%)	65,3 (82%)	5,5 (1,8) <sup>†</sup>

- Соторасиб быстро и необратимо связывается с мутантным белком KRAS<sup>G12C</sup>
- Поскольку скорость обмена KRAS<sup>G12C</sup> относительно невысока (период полувыведения ~22 ч), относительно короткая экспозиция соторасиба (960 мг), как ожидается, полностью ингибирует KRAS<sup>G12C</sup> в течение междозового интервала

**Соторасиб в дозе 960 мг необратимо связывается с мутантным белком KRAS<sup>G12C</sup>, обеспечивая возможность введения 1 раз в сутки**

\*Дата среза данных: 24 июля 2019 года; N = 32, включая пациентов с НМРЛ и КРР. <sup>†</sup>t<sub>1/2,z</sub> приведены в виде: среднее (SD). Показаны только верхние части усиков ошибок.  
**AUC** - площадь под кривой; **C<sub>max</sub>**, максимальная концентрация в сыворотке крови; **КРР** - колоректальный рак; **CV** - коэффициент вариации; **IC<sub>90</sub>**, 90% ингибиторная концентрация; **KRAS** - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; **НМРЛ** - немелкоклеточный рак легкого; **p-ERK** - фосфорилирование внеклеточной сигнал-зависимой киназы; **ФК** - фармакокинетика; **SD** - стандартное отклонение; **t<sub>1/2,z</sub>**, терминальный период полувыведения.

Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

Hong DS et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217. (Suppl Appendix)



# Вторичные конечные точки: Противоопухолевая эффективность (у пациентов с НМРЛ)

Пациенты с НМРЛ	960 мг (n = 34)	Все дозы (n = 59)
<b>Наилучший общий ответ, n (%)</b>		
Подтвержденный ЧО	12 (35)	19 (32)
Стабилизация заболевания	19 (56)	33 (56)
Прогрессирование заболевания	2 (6)	5 (9)
Невозможно оценить	1 (3)	1 (2)
Не оценивался*	0	1 (2)
<b>Частота подтвержденных объективных ответов<sup>†</sup>, % (95% ДИ)</b>	35 (20, 54)	32 (21, 46)
<b>Частота контроля заболевания<sup>‡</sup>, % (95% ДИ)</b>	91 (76, 98)	88 (77, 95)

- Уменьшение размеров опухоли любой степени выраженности отмечалось у 42 пациентов (71%) при первой оценке через 6 недель
- Медиана времени до развития ответа составила 1,4 (размах вариации: 1,1 – 9,5) месяца
- У одного пациента с PR отмечался почти полный ответ с исчезновением целевого очага, но персистированием нецелевых очагов

**Соторасиб продемонстрировал противоопухолевую активность у пациентов с НМРЛ, получавших ранее большее количество режимов противоопухолевой терапии**

Дата среза данных: 1 июня 2020 года.

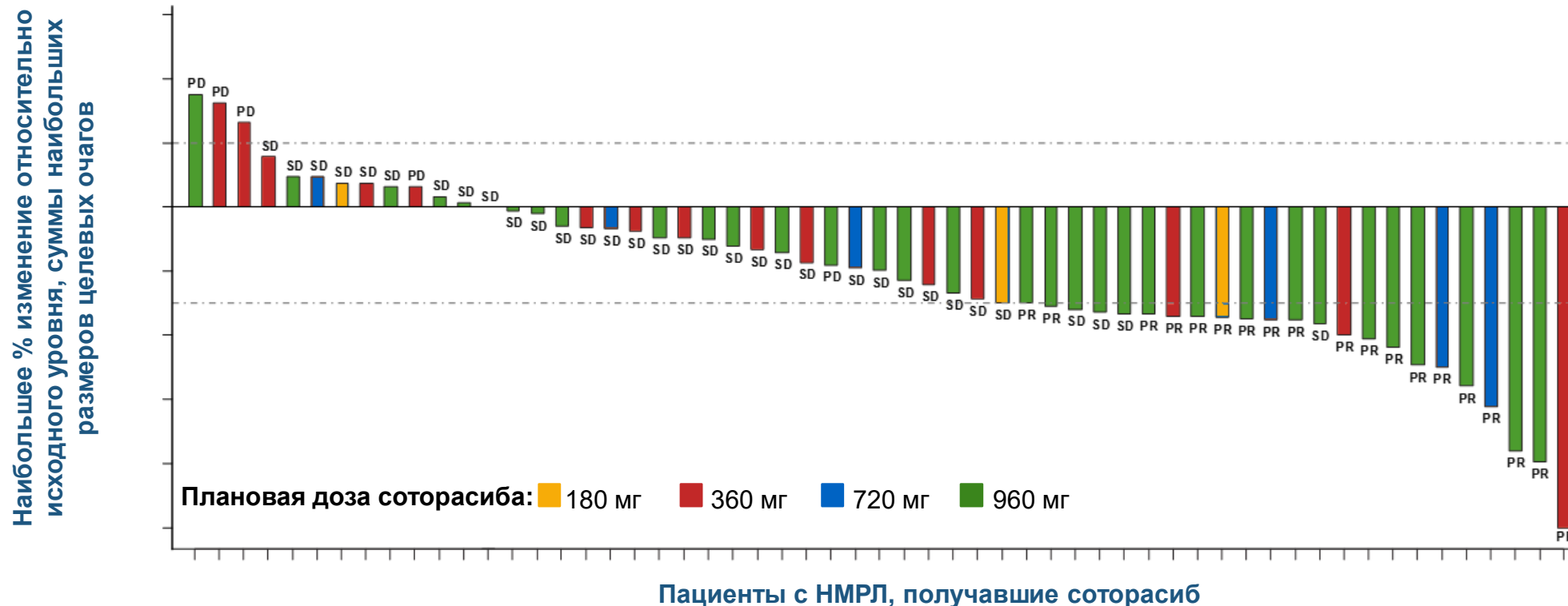
\*Пациенты, отозвавшие согласие перед оценкой распространенности опухоли. <sup>†</sup>Подтвержденный полный или частичный ответ. <sup>‡</sup>Подтвержденный полный, частичный ответ или стабилизация заболевания.

**ДИ - доверительный интервал; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ЧО - частичный ответ.**

Hong DS. Oral presentation at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 Virtual Congress; September 19-21, 2020.

Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

# Изменение опухолевой массы относительно исходного уровня у пациентов с НМРЛ \*



Уменьшение размеров опухоли отмечалось у большинства пациентов

Дата среза данных: 1 июня 2020 года.

\* Пациенты с НМРЛ, имевшие результаты оценки распространенности опухоли в период после исходной оценки (n = 57); оценка ответа осуществлялась с использованием модифицированных критериев RECIST 1.1.

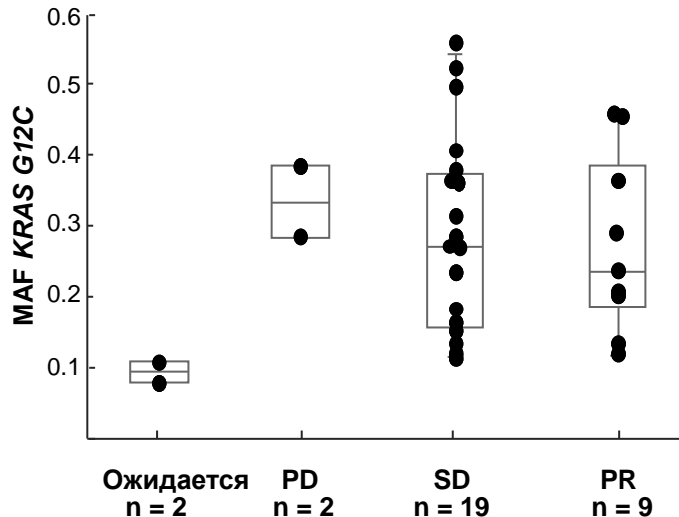
НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; PD - прогрессирование заболевания; PR - частичный ответ; RECIST - критерии оценки ответа солидных опухолей; SD - стабилизация заболевания.

Адаптировано из: Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

# Соторасиб обеспечивал клиническую пользу у пациентов с НМРЛ при широком диапазоне MAF KRAS G12C, экспрессии PD-L1 и TMB

## MAF KRAS G12C в зависимости от ответа

- P (критерий Уилкоксона) = 1 (SD против PR)
- P (критерий Уилкоксона) = 0,43 (PD против PR + SD)

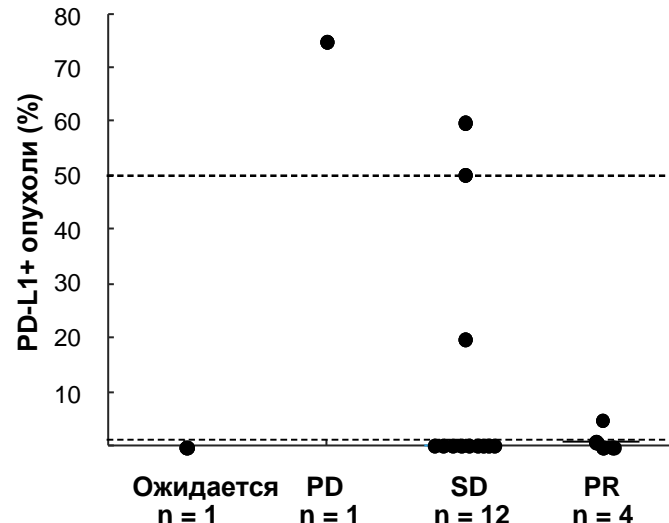


n = 32 пациента (НМРЛ) с поддающимся оценке результатом

- Оценивалось с использованием образцов ткани и комплексного набора опухолей Qiagen

## Экспрессия PD-L1 в зависимости от ответа

- P (критерий Уилкоксона) = 0,73 (SD против PR)
- P (критерий Уилкоксона) = 0,12 (PD против PR + SD)

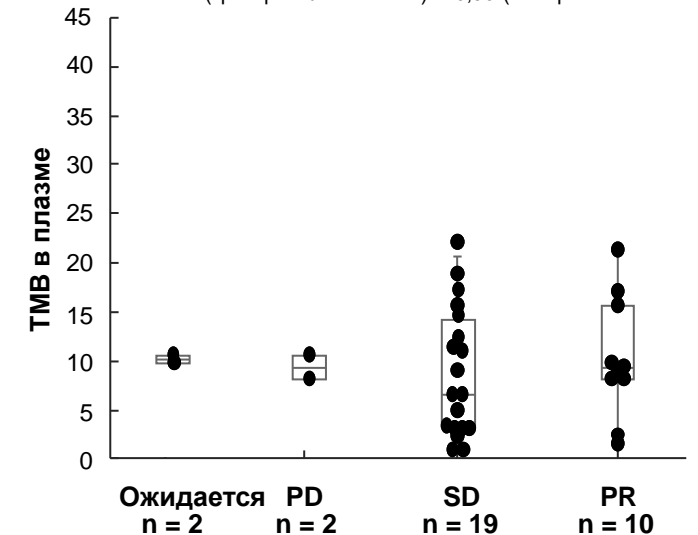


n = 18 пациентов (НМРЛ) с поддающимся оценке результатом

- Оценивалось с использованием образцов ткани и набора PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

## Концентрация TMB в зависимости от ответа

- P (критерий Уилкоксона) = 0,60 (SD против PR)
- P (критерий Уилкоксона) = 0,90 (PD против PR + SD)



n = 33 пациента (НМРЛ) с поддающимся оценке результатом

- Оценивалось с использованием образцов ткани и набора Illumina TruSight™ Oncology 500 ctDNA

## MAF KRAS G12C, PD-L1 и TMB не позволяли прогнозировать ответ

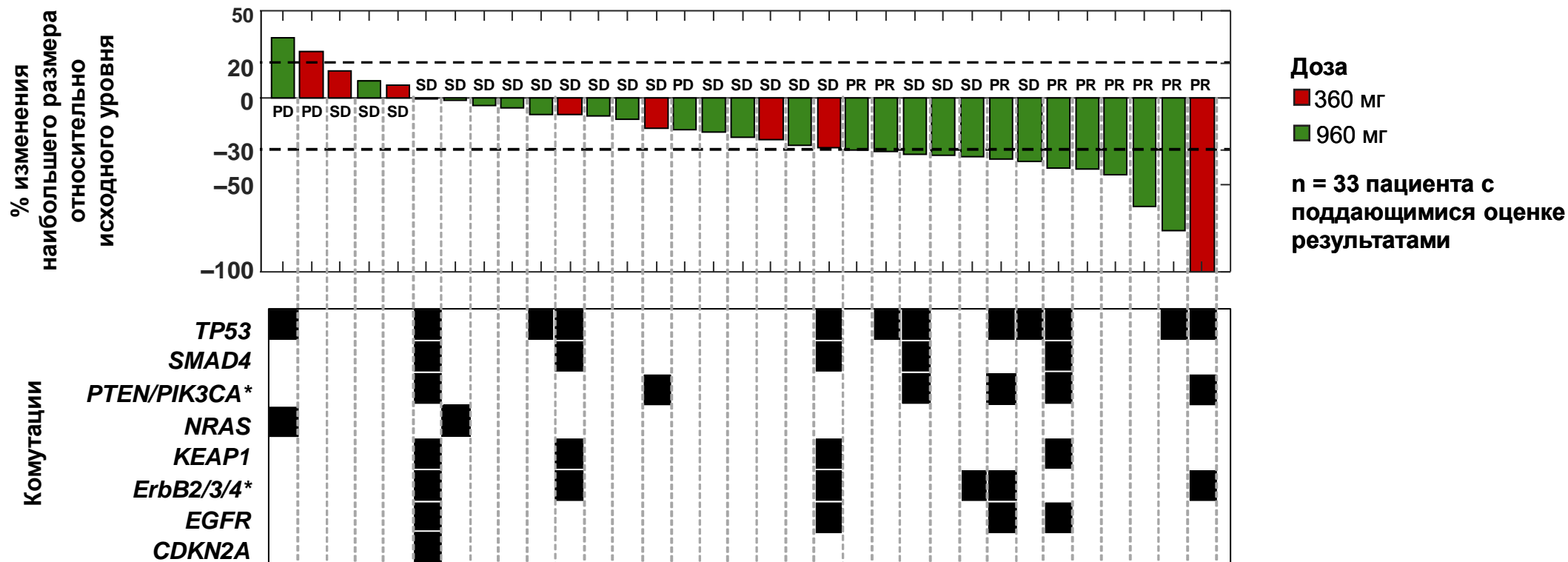
TruSight – торговая марка компании Illumina, Inc.

цодНК - циркулирующая опухолевая ДНК; ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота; ИГХ - иммуногистохимическое исследование; KRAS - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; MAF - частота мутантного аллеля (выявлено мутаций/всего анализов); НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; PD - прогрессирование заболевания; PD-L1 - лиганд программируемой гибели 1; PR - частичный ответ; SD - стабилизация заболевания; TMB - мутационное бремя опухоли.

Hong DS, et al. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress 2020; September 19-21, 2020; Abstract #3076.

© 2021 Amgen. All rights reserved. Amgen, the Amgen logo and Scientific Affairs

# Ответы регистрировались при широком диапазоне ко-мутаций у пациентов с НМРЛ



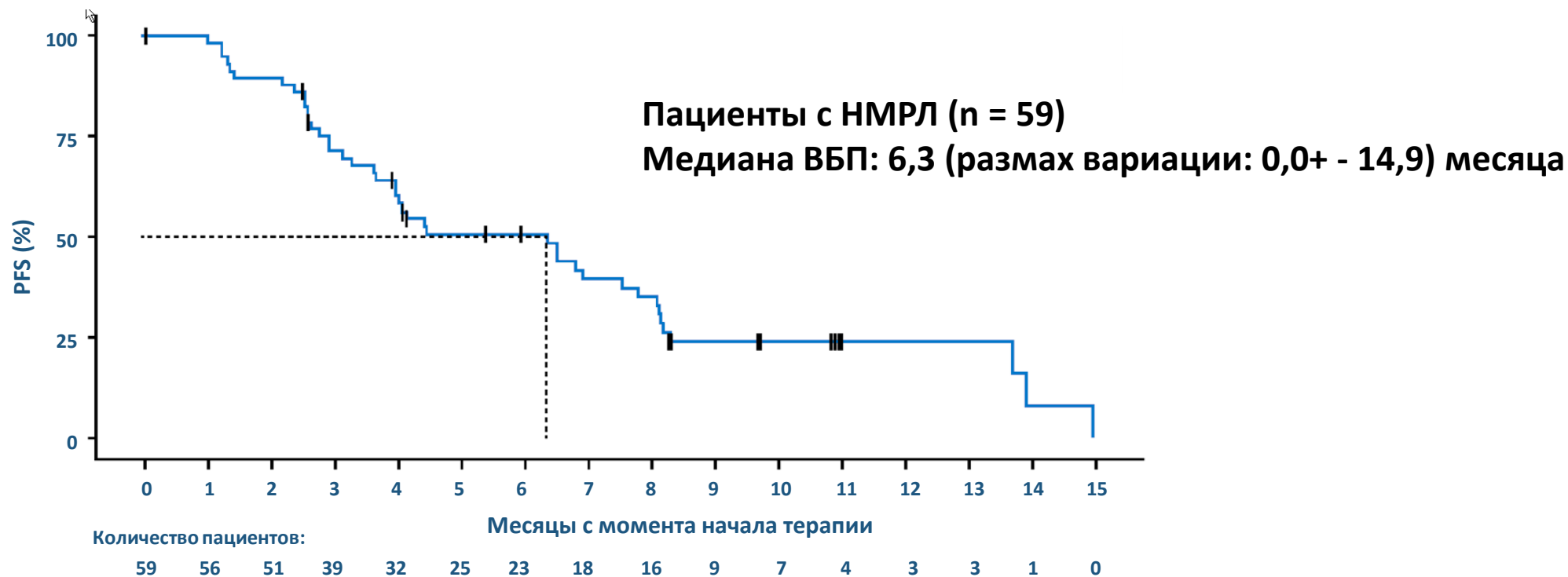
\*Мутации определялись в одном или нескольких из этих генов

**Не отмечалось четкой корреляции профиля ко-мутаций с ответом на соторасиб**

CDKN2A - ингибитор циклин-зависимой киназы 2A; EGFR - рецептор эпидермального фактора роста; ErbB - онкоген эритроblastоза птиц B; KEAP1 - Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1; NRAS - гомолог вирусного онкогена саркомы и нейробластомы крыс; PD - прогрессирование заболевания; PI3KCA - каталитическая субъединица альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназы; PR - частичный ответ; PTEN - гомолог фосфатазы и тензина; SD - стабилизация заболевания; SMAD4 - матери против декапентаплегического гомолога 4; TP53 - опухолевый белок 53.

Hong DS, et al. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress 2020; September 19-21, 2020; Abstract #3076.

# Вторичные конечные точки: Выживаемость без прогрессирования заболевания (у пациентов с НМРЛ)



+ Значения на фоне терапии (цензурированные) на дату среза данных

**Медиана ВБП составила 6,3 месяца у пациентов с распространенным НМРЛ, получавших ранее большое количество режимов противоопухолевой терапии**

Дата среза данных: 1 июня 2020 года; медиана длительности наблюдения: 11,7 (размах вариации: 4,8-21,2) месяца.

НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания.

Адаптировано из: Hong DS, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1207-1217.

Исследование 2 фазы: дизайн (пациенты с НМРЛ)<sup>1,2</sup>

Скрининг / включение

- N = 126

## Ключевые критерии отбора:

- Местнораспространенный или метастатический НМРЛ
- Мутация *KRAS G12C* по данным молекулярного централизованного исследования
- Прогрессирование на фоне ранее проводившейся стандартной терапии \*
- Нет активных метастазов головного мозга

Соторасиб: 960 мг, перорально, 1 раз в сутки  
До прогрессирования заболевания †

Лучевые исследования – каждые 6 недель до 48 недели, и 1 раз в 12 недель – в последующем

**Первичная конечная точка:** ЧОО (RECIST 1.1) по результатам маскированного независимого централизованного анализа

**Ключевые вторичные конечные точки:** ДО, частота контроля заболевания, ВДО, ВБП, ОБ, безопасность

**Поисковые конечные точки:** оценка биомаркеров (PD-L1, ко-мутации)

Безопасность и длительное наблюдение‡

Пациенты включались в период с 13 августа 2019 года по 5 февраля 2020 года.

\*Допускалось не более трех предшествующих линий терапии. †Допускалась терапия после прогрессирования заболевания, удовлетворявшая определенным критериям. ‡ 30 (+7) дней после завершения терапии для наблюдения на предмет безопасности; каждые 12 недель – в течение 3 лет с целью длительного наблюдения на предмет OS.

ДО - длительность ответа; KRAS - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ЧОО - частота объективных ответов; ОБ - общая выживаемость; PD-L1 - лиганд программируемой гибели 1; ВБП - выживаемость без прогрессирования заболевания; RECIST - критерии оценки ответа солидных опухолей; ВДО - время до развития ответа.

1. Skoulidis F, et al. Oral presentation at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 Virtual Meeting; June 4-8, 2021. Abstract 9003. 2. Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.

# Исходные характеристики: пациенты с НМРЛ 1,2

Исходные характеристики	Соторасиб (960 мг) N = 126	Исходные характеристики	Соторасиб (960 мг) N = 126
Медиана возраста, годы (размах вариации)	63,5 (37–80)	Гистологический субтип, n (%)	
Женский пол, n (%)	63 (50)	Плоскоклеточный рак	1 (0,8)
Раса, n (%)		Аденокарцинома	120 (95,2)
Европеоидная	103 (81,7)	Крупноклеточный рак	3 (2,4)
Монголоидная	19 (15,1)	Бронхоальвеолярный рак	2 (1,6)
Негроидная	2 (1,6)	Метастатическое поражение, n (%)	
Другая	2 (1,6)	Имеется	122 (96,8)
Курение в анамнезе, n (%)*		Отсутствует	4 (3,2)
Никогда	6 (4,8)	Количество предыдущих линий системной противоопухолевой терапии, n (%)	
В настоящее время или ранее	117 (92,9)	1	54 (42,9)
Индекс общего состояния ECOG, n (%)		2	44 (34,9)
0	38 (30,2)	3	28 (22,2)
1	88 (69,8)	Типы предыдущей системной противоопухолевой терапии, <sup>†</sup> n (%)	
Метастазы в головной мозг, n (%)		На основе препаратов платины	113 (89,7)
Имеются	26 (20,6)	На основе ингибиторов PD-1 или PD-L1	115 (91,3)
Отсутствуют	100 (79,4)	На основе препаратов платины и ингибиторов PD-1/L1	102 (81,0)

- Всего было включено **126** пациентов из **11 стран**
- 81%** пациентов прогрессировали на фоне предыдущей **химиотерапии на основе препаратов платины и ингибиторов PD-1/L1**
- Дата среза данных – **15 марта 2021 года**; медиана длительности наблюдения – **15,3** (размах вариации: 1,1 – 18,4+) **месяца**

\*Данные о курении отсутствовали у 3 пациентов. <sup>†</sup>Предшествующая системная противоопухолевая терапия также включала моноклональные ингибиторы ангиогенеза (19,8%), таргетные низкомолекулярные препараты (7,1%) и другие средства (0,8%). + Значение включает данные, цензурированные по состоянию на дату завершения сбора данных.

ECOG - Восточная объединенная онкологическая группа США; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; PD-1 - белок программируемой гибели клетки 1; PD-L1 - лиганд программируемой гибели 1.

1. Li BT, et al. Presented at: 2020 World Congress on Lung Cancer Singapore Worldwide Virtual Event; January 28-31, 2021. Abstract PS01.07. 2. Skoulidis F, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:2371-2381.

# Ответы опухоли на соторасиб: пациенты с НМРЛ

Ответ по данным централизованной оценки	Соторасиб 960 мг, N = 124*
Частота подтвержденных объективных ответов, % (95% ДИ)	37,1 (28,6; 46,2)
Наилучший общий ответ, n (%)	
Полный ответ	4 (3,2)
Частичный ответ	42 (33,9)
Стабилизация заболевания	54 (43,5)
Прогрессирование заболевания	20 (16,1)
Не подлежит оценке	2 (1,6)
Данные отсутствуют	2 (1,6)
Частота контроля заболевания, % (95% ДИ)	80,6 (72,6; 87,2)
Оценка Каплана-Майера частоты ответов, % (95% ДИ)	
Через 3 месяца	90,5 (76,7; 96,3)
Через 6 месяцев	70,8 (54,3; 82,2)
Через 9 месяцев	57,3 (40,4; 71,0)

**Более 80% пациентов достигли контроля заболевания, в том числе 4 - ПО и 42 - ЧО**

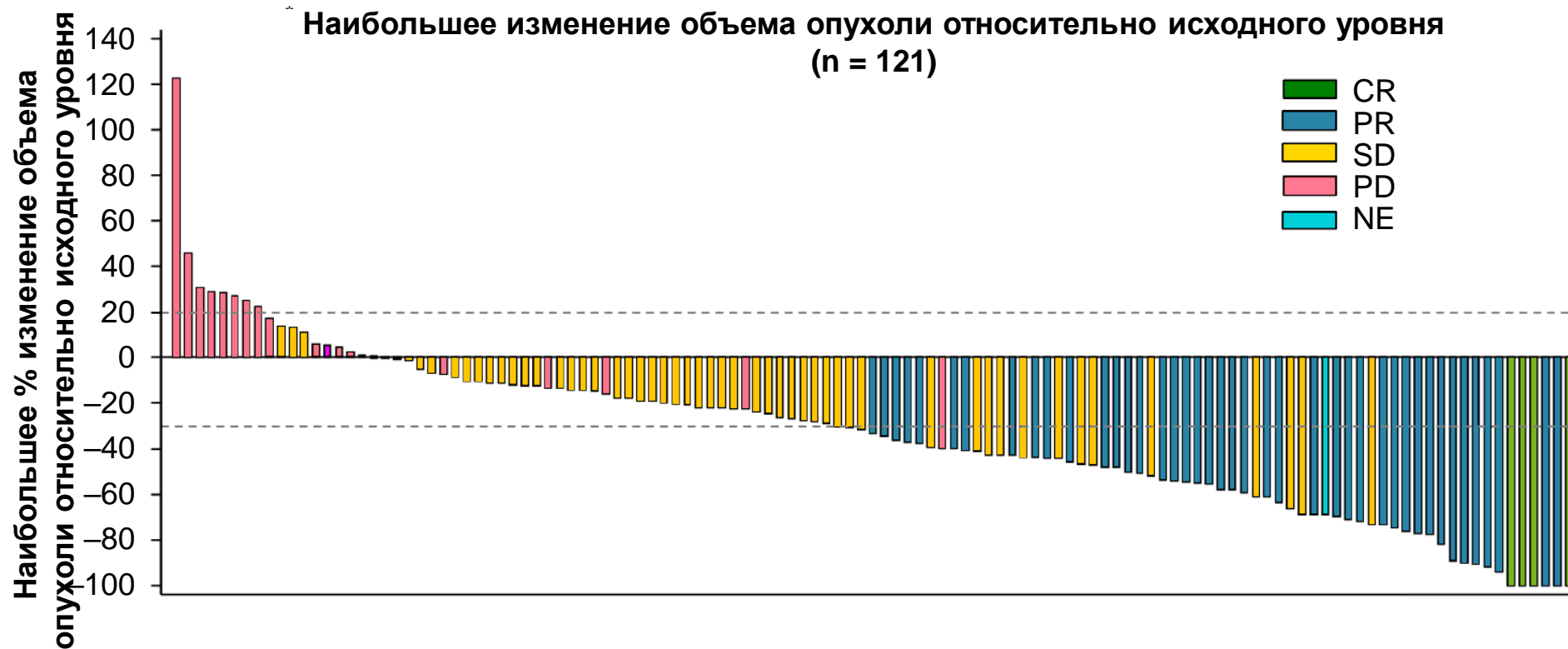
\*Два пациента не имели поддающихся измерению опухолевых очагов на момент исходной оценки и не подлежали оценке ответа.

ДИ - доверительный интервал; ПО - полный ответ; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ЧО - частичный ответ.

Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.



# Глубина ответа опухоли: пациенты с НМРЛ



**Уменьшение объема опухоли любой степени отмечалось у 82% пациентов (102 из 124). Медиана % наибольшего уменьшения опухоли среди всех достигших ответа пациентов составила 60%**

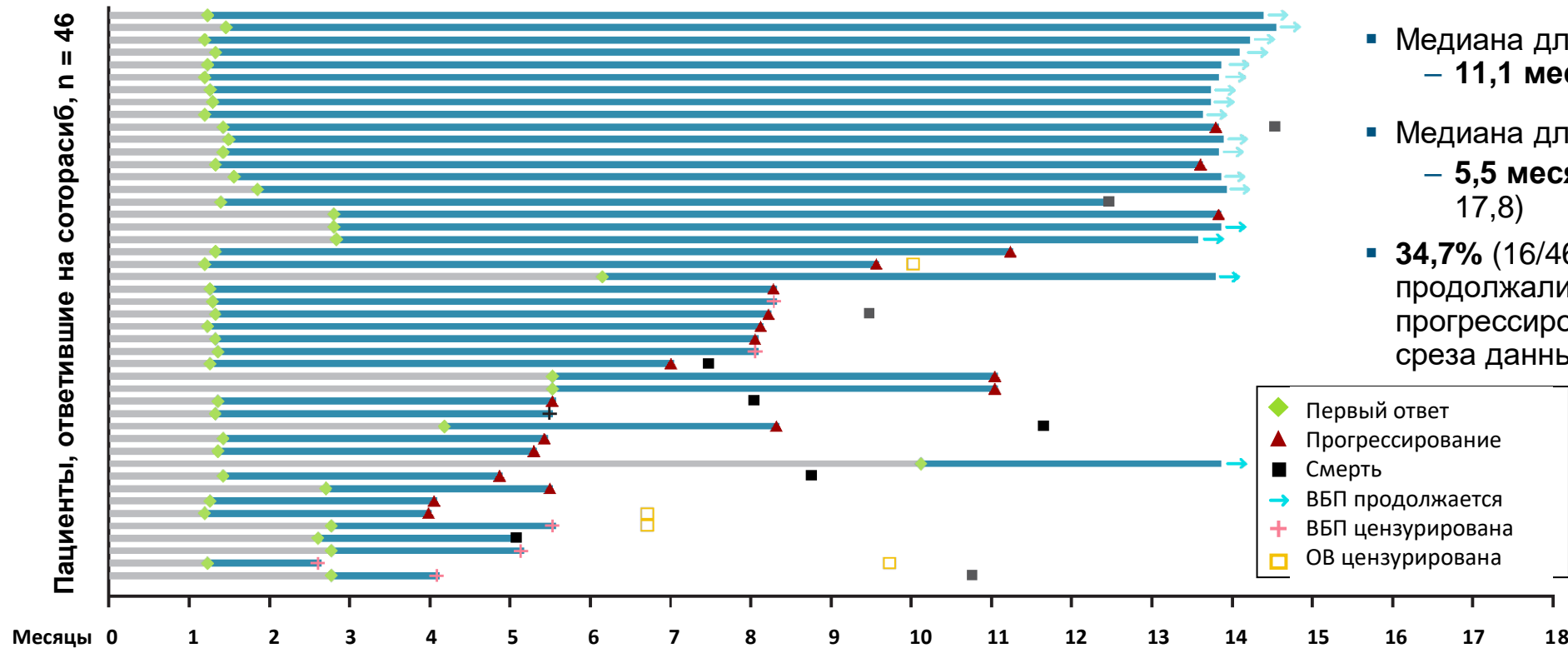
Из диаграммы исключено три пациента: двое – пропустили лучевые исследования и один не имел результатов измерения целевого очага.

CR - полный ответ; NE - невозможно оценить; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; PD - прогрессирование заболевания; PR - частичный ответ; SD - стабилизация заболевания.

Адаптировано из: Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.

# Стойкость ответа опухоли: пациенты с НМРЛ

## Время до развития и длительность ответа



- Медиана времени до объективного ответа:  
– 1,4 месяца
- Медиана длительности ответа:  
– 11,1 месяца (95% ДИ: 6,9, NE)
- Медиана длительности терапии:  
– 5,5 месяца (размах вариации: 0,2–17,8)
- 34,7% (16/46) ответивших пациентов продолжали терапию без прогрессирования заболевания на дату среза данных

**Ответы на соторасиб являлись стойкими; 72% отмечались при первой оценке**

Дата среза данных: 15 марта 2021 года; медиана длительности наблюдения: 15,3 (размах вариации: 1,1 – 18,4+) месяца; + Значение включает данные, цензурированные по состоянию на дату завершения сбора данных.

ДИ - доверительный интервал; NE - невозможно оценить; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ОВ - общая выживаемость; ВБП - выживаемость без прогрессирования заболевания.

Адаптировано из: Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.

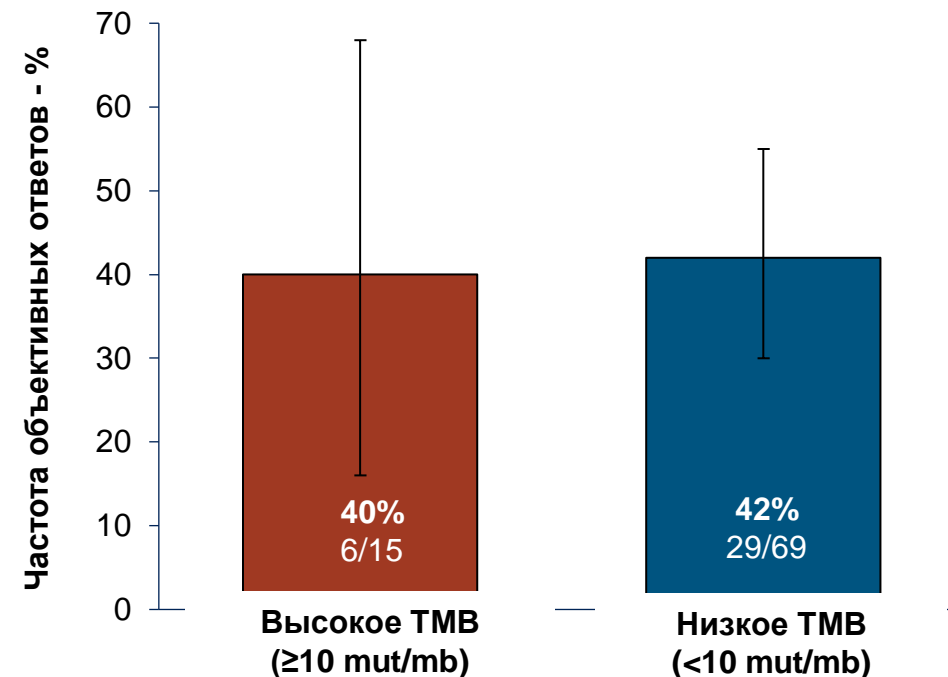
# Эффективность в подгруппах, выделенных по молекулярным характеристикам

MAF KRAS G12C в зависимости от ORR (n = 84)



ORR не зависела от MAF KRAS G12C: отношение шансов составляло 1,11 (95% ДИ: 0,88, 1,39) для каждого повышения MAF на 0,10

ORR в зависимости от TMB (n = 84)



Анализ проводился ретроспективно у пациентов, имевших данные биомаркеров. Усиками показаны 95% ДИ.

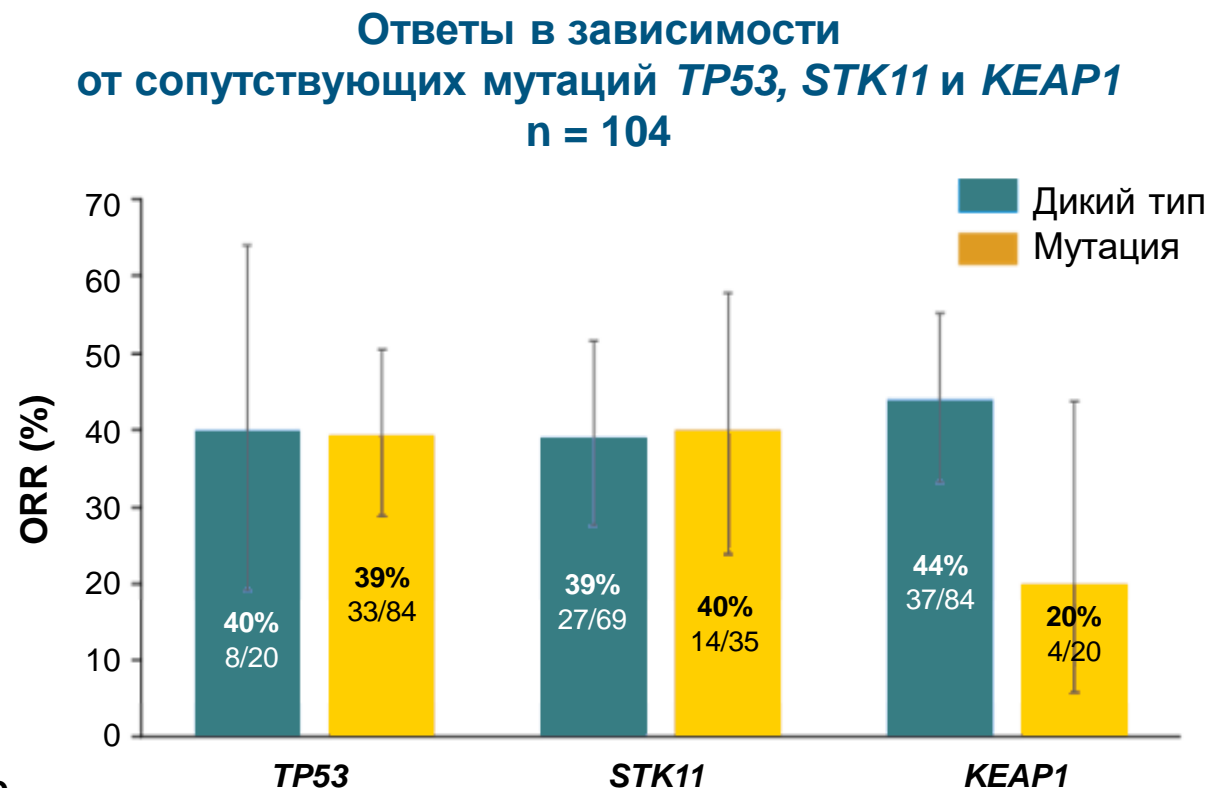
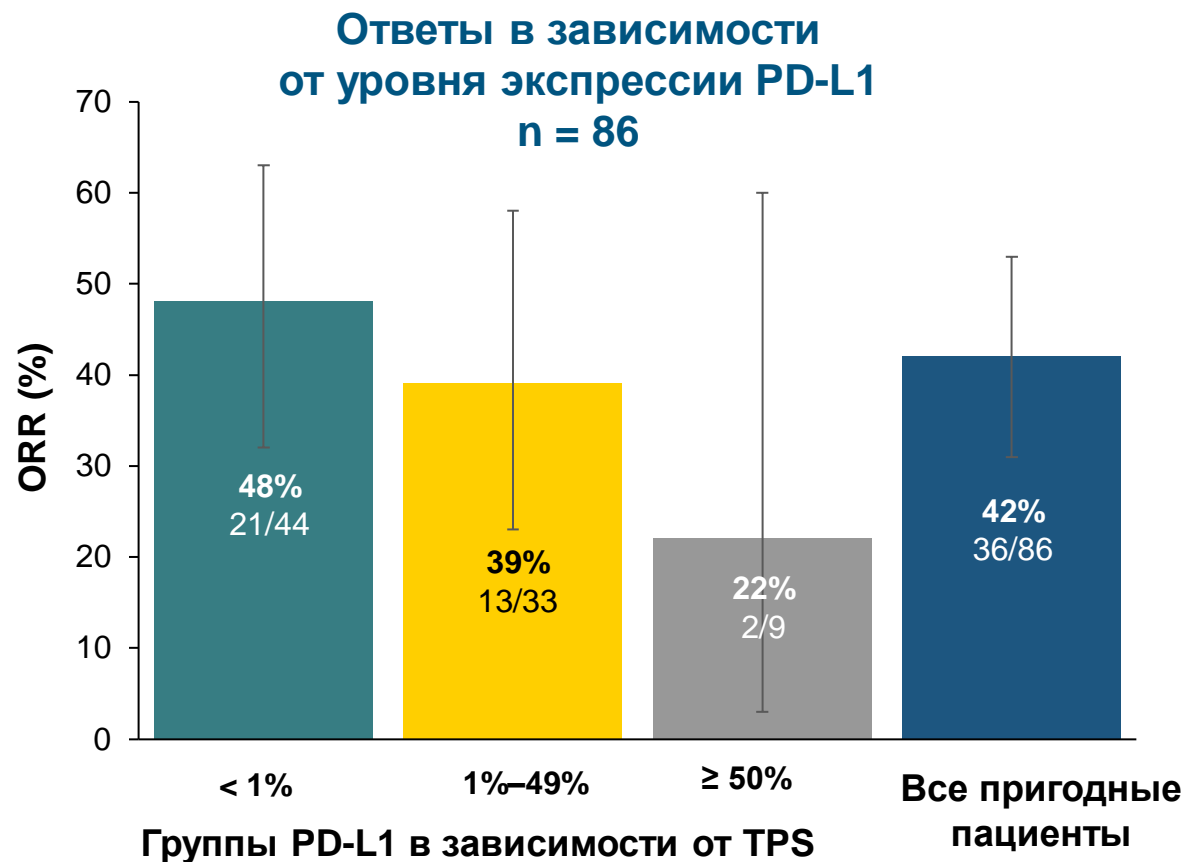
## Ответы отмечались во всех подгруппах, выделенных в зависимости от MAF и TMB

Анализ проводился ретроспективно у пациентов, имевших данные биомаркеров. Усиками показаны 95% ДИ.

ДИ - доверительный интервал; KRAS - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; MAF - частота мутантного аллеля; mut/mb - количество мутаций на мегабазу; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ORR - частота объективных ответов; TMB - мутационное бремя опухоли; TP53 - опухолевый белок 53.

Skoulidis F, et al. Oral presentation at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 Virtual Meeting; June 4-8, 2021. Abstract 9003.

# Зависимость эффективности от уровня экспрессии PD-L1 и сопутствующих мутаций TP53, STK11 и KEAP1



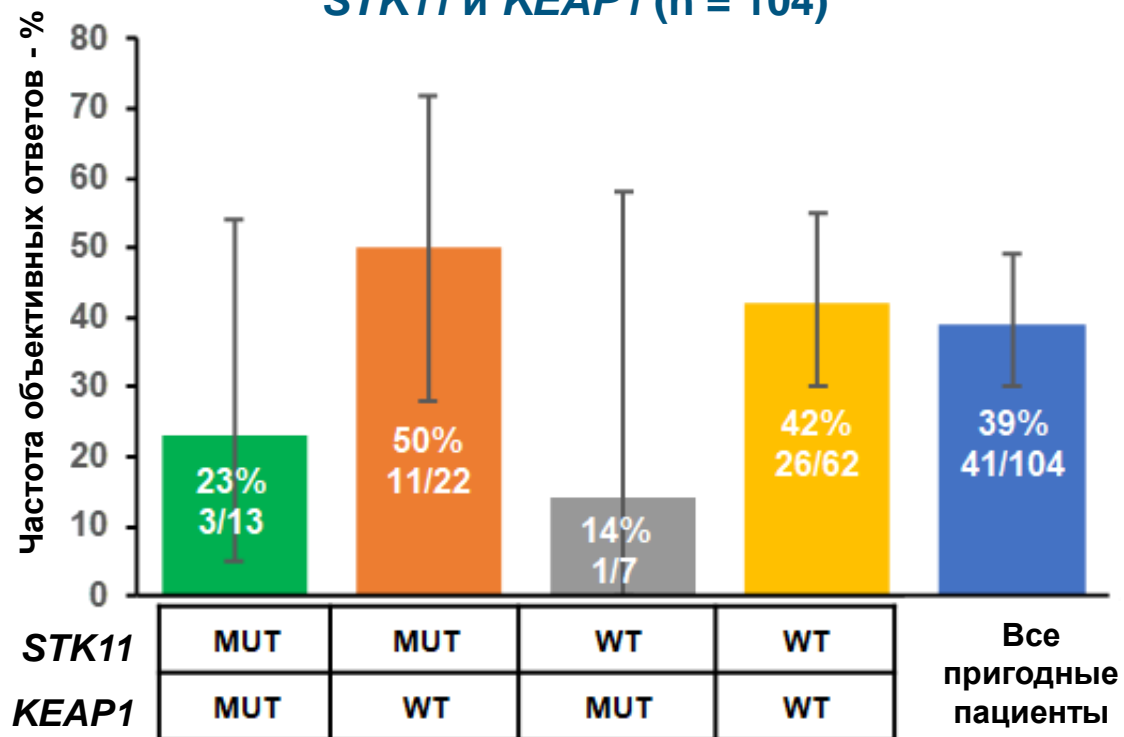
**Ответы отмечались во всем диапазоне уровней экспрессии PD-L1 и сопутствующих мутаций TP53, STK11 и KEAP1**

ECN - белок эритроидных клеток, гомологичный по крышке и шейке; KEAP1 - Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1; ORR - частота объективных ответов; PD-L1 - лиганд программируемой гибели 1; STK11 - серин/треонин-киназа 11; TP53 - опухолевый белок 53; TPS - индекс промоции опухоли.

Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.

# Зависимость эффективности от сопутствующих мутаций *STK11* и *KEAP1*

ORR в зависимости от сопутствующих мутаций *STK11* и *KEAP1* (n = 104)



PFS и OS ORR в зависимости от сопутствующих мутаций *STK11* и *KEAP1* (n = 104)

Статус <i>STK11</i>	Статус <i>KEAP1</i>	n	Медиана PFS, мес. (95% ДИ)	Медиана OS, мес. (95% ДИ)
MUT	MUT	13	2,6 (1,4; 11,1)	4,8 (2,1; 10,8)
MUT	WT	22	11,0 (2,8; NE)	15,3 (4,8; NE)
WT	MUT	7	5,5 (0; 7,0)	7,5 (0; NE)
WT	WT	62	6,8 (4,0; 11,0)	NE (NE; NE)
Все пригодные пациенты	Все пригодные пациенты	104	6,3 (4,1; 8,3)	13,1 (9,5; NE)

Анализ проводился ретроспективно у пациентов, имевших данные биомаркеров.

Несмотря на то, что анализ являлся поисковым, отмечалось улучшение эффективности соторасиба в группе мутаций *STK11* в сочетании с *KEAP1* дикого типа

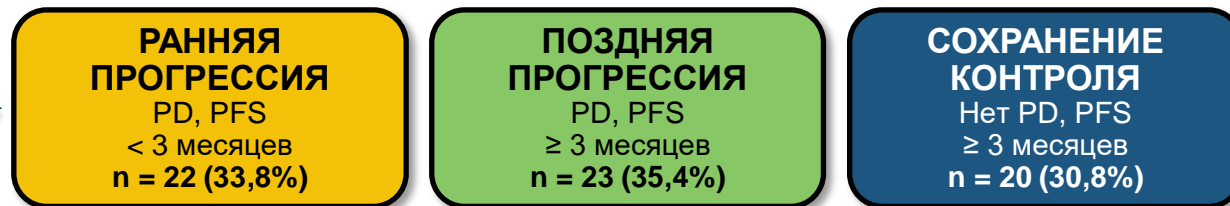
ДИ - доверительный интервал; ECH - белок эритроидных клеток, гомологичный по крышке и шейке; *KEAP1* - Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1; MUT - мутант; NE - невозможно оценить; HMPЛ - немелкоклеточный рак легкого; ORR - частота объективных ответов; OS - общая выживаемость; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; *STK11* - серин/треонин-киназа 11; WT - дикий тип.

Skoulidis F, et al. Oral presentation at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 Virtual Meeting; June 4-8, 2021, Abstract 9003.

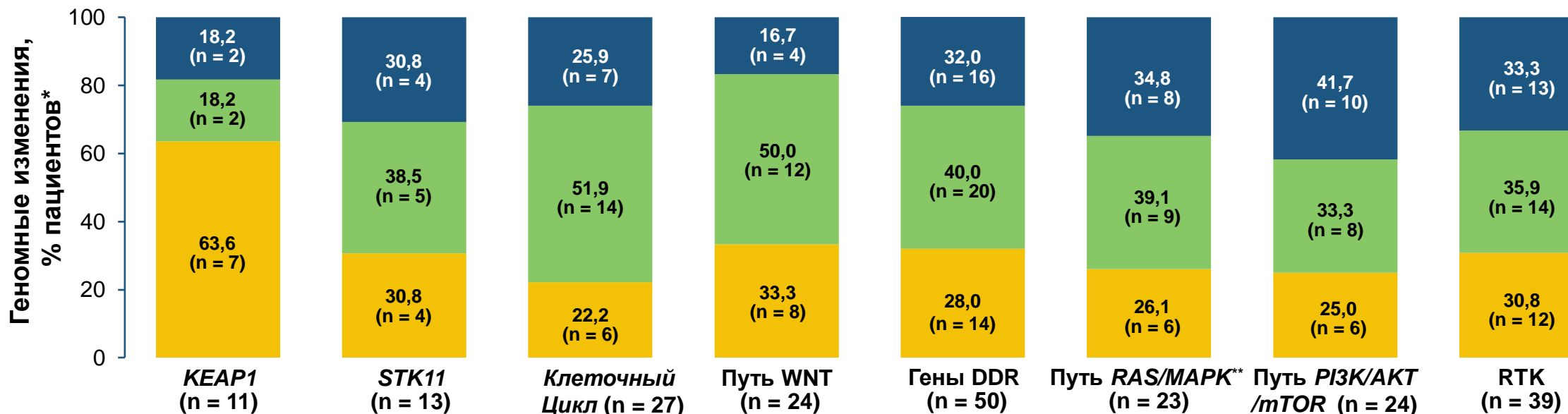
© 2021 Amgen. All rights reserved. For Medical and Scientific Affairs

# Поисковый анализ в зависимости от исходного геномного профиля опухоли

Исходные образцы опухолевой ткани анализировались на предмет геномных профилей и затем разделялись в зависимости от событий PD и сроков PFS:



## Клинический ответ в зависимости от групп комутаций



**Не было идентифицировано генетической сигнатуры, которая позволяла бы прогнозировать ответ на соторасиб или резистентность к нему**

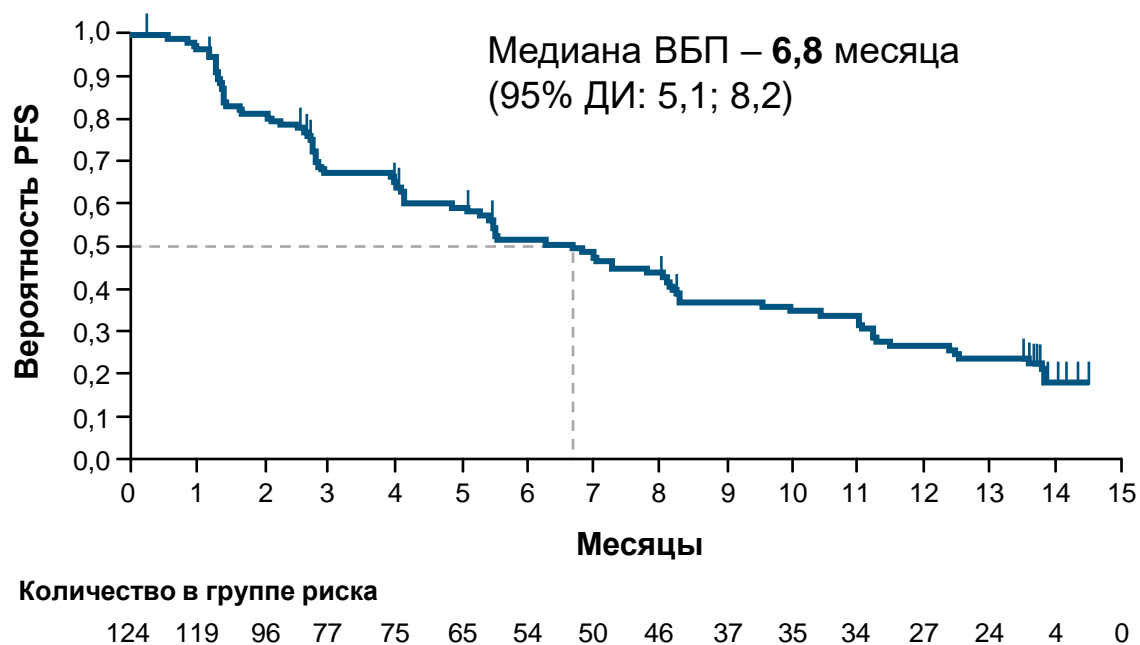
\*Процент пациентов, имевших одно или несколько соответствующих изменений сигнального пути любого гена в зависимости от общего количества генетических изменений, обнаруженных в исходных образцах опухолевой ткани.

\*\*Минимум одно геномное изменение пути RAS/MAPK в дополнение к мутации KRAS G12C.

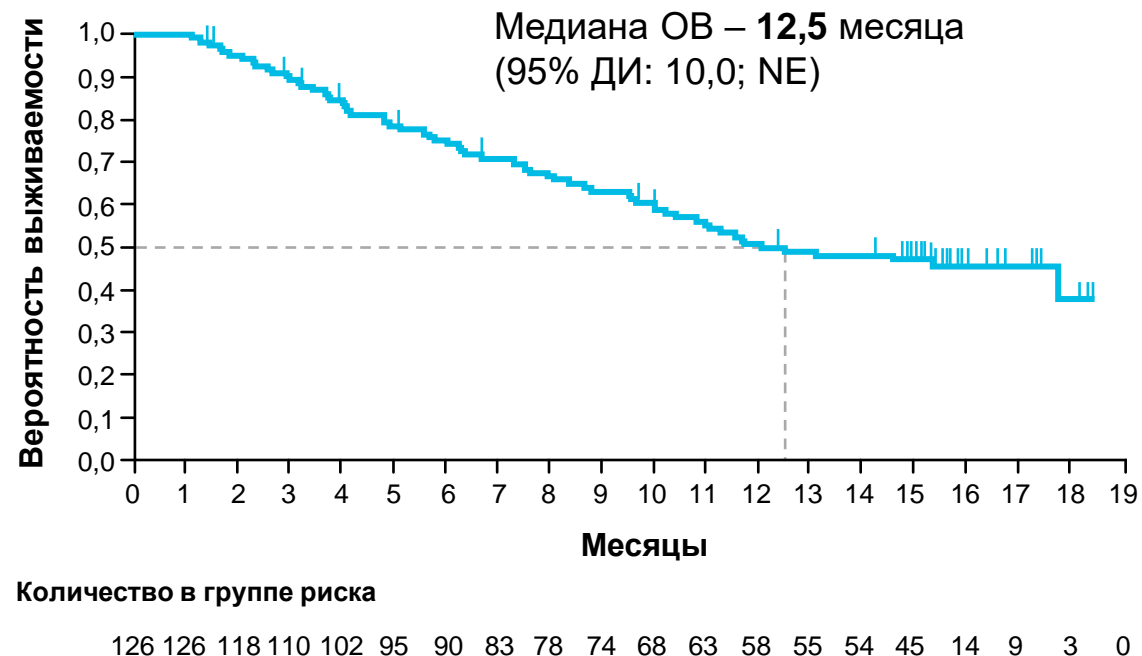
AKT - протеинкиназа B; DDR - репарация повреждения ДНК; ECH - белок эритроидных клеток, гомологичный по крышке и шейке; KEAP1 - Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1; MAPK - митоген-активируемая протеинкиназа; mTOR - мишень рапамицина в клетках млекопитающих; HMPЛ - немелкоклеточный рак легкого; PD - прогрессирование заболевания; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; PI3K - фосфоинозитид-3-киназа; RAS - саркома крыс; RTK - тирозинкиназа рецептора; STK11 - серин/треонин-киназа 11; WNT - wingless-родственный сайт интеграции.

# Выживаемость на фоне терапии соторасибом у пациентов с распространенным или метастатическим НМРЛ, получавших ранее лечение

## Выживаемость без прогрессирования заболевания



## Общая выживаемость



**Медиана ВБП составила 6,8 месяца (95% ДИ: 5,1; 8,2), медиана ОВ – 12,5 месяца (95% ДИ: 10,0; NE)**

Цензурированные наблюдения показаны вертикальными штрихами. Дата завершения сбора данных: 15 марта 2021 года; медиана длительности наблюдения: 15,3 (размах вариации: 1,1 – 18,4+) месяца;

+ Значение включает данные, цензурированные по состоянию на дату завершения сбора данных.

ДИ - доверительный интервал; NE - невозможно оценить; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ОВ - общая выживаемость; ВБП - выживаемость без прогрессирования заболевания.

Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.

# Эффективность в подгруппах, выделенных по исходным характеристикам: пациенты с НМРЛ

Подгруппа	N (ЧОО)	ЧОО % (95% ДИ)	N (ОВ)	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)
Вся популяция	124	37,1 (28,6; 46,2)	126	12,5 (10,0; NE)
Возраст				
< 65 лет	65	30,8 (19,9; 43,4)	67	11,7 (8,6; NE)
≥ 65 лет	59	44,1 (31,2; 57,6)	59	14,6 (9,5; NE)
Исходный индекс ECOG				
0	37	43,2 (27,1; 60,5)	38	NE (13,1; NE)
1	87	34,5 (24,6; 45,4)	88	10,2 (7,5; 14,6)
Количество предыдущих линий терапии				
1	53	39,6 (26,5; 54,0)	54	17,7 (7,9; NE)
2	43	32,6 (19,1; 48,5)	44	11,5 (8,8; NE)
3	28	39,3 (21,5; 59,4)	28	12,5 (8,0; NE)
Ранее получали анти-PD-1/L1				
Да	113	36,3 (27,4; 45,9)	115	12,0 (10,0; NE)
Нет	11	45,5 (16,7; 76,6)	11	NE (4,8; NE)

Подгруппа	N (ЧОО)	ЧОО % (95% ДИ)	N (ОВ)	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)
Вся популяция	124	37,1 (28,6; 46,2)	126	12,5 (10,0; NE)
Получали ингибиторы контрольной точки в течение 3 месяцев до терапии соторасибом				
Да	61	34,4 (22,7; 47,7)	63	11,7 (8,3; NE)
Нет	63	39,7 (27,6; 52,8)	63	NE (10,2; NE)
Получали ранее препараты платины, но не ингибиторы PD-1/L1	11	45,5 (16,7; 76,6)	11	NE (4,8; NE)
Получали ранее ингибиторы PD-1/L1, но не препараты платины	13	69,2 (38,6; 90,9)	13	17,7 (11,7; NE)

**Ответ на соторасиб не различался в подгруппах**

ДИ - доверительный интервал; ECOG - Восточная объединенная онкологическая группа США; NE - невозможно оценить; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ЧОО - частота объективных ответов; ОВ - общая выживаемость; PD-1 - белок программируемой гибели клетки 1; PD-L1 - лиганд программируемой гибели 1.

Skoulidis F, et al. Oral presentation at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021 Virtual Meeting; June 4-8, 2021. Abstract 9003.



# Связанные с терапией нежелательные явления: пациенты с НМРЛ

	N = 126			
	Любой степени	1 или 2 степени	3 степени	4 степени
Любые TRAE, n (%)	88 (69,8)	62 (49,2)	25 (19,8)	1 (0,8)*
TRAE, приведшие к модификации дозы	28 (22,2)	8 (6,3)	20 (15,9)	0
TRAE, приведшие к досрочной отмене	9 (7,1)	4 (3,2)	4 (3,2)	1 (0,8)
TRAE, отмечавшиеся у > 5% пациентов, n (%)				
Диарея	40 (31,7)	35 (27,8)	5 (4,0)	0
Тошнота	24 (19,0)	24 (19,0)	0	0
Повышение АЛТ	19 (15,1)	11 (8,7)	8 (6,3)	0
Повышение АСТ	19 (15,1)	12 (9,5)	7 (5,6)	0
Утомляемость	14 (11,1)	14 (11,1)	0	0
Рвота	10 (7,9)	10 (7,9)	0	0
Повышение ЩФ в крови	9 (7,1)	8 (6,3)	1 (0,8)	0
Макулопапулезные высыпания	7 (5,6)	7 (5,6)	0	0

- Летальных TRAE не отмечалось
- TRAE, приведшие к модификации дозы (временной отмене и/или снижению) отмечались у 22,2% пациентов
- TRAE, приведшие к досрочной отмене терапии, отмечались у 7,1% пациентов

**TRAE, главным образом, имели 1 или 2 степень тяжести**

\*У одного пациента (0,8%) отмечались TRAE 4 степени (пневмония и диспноэ).

ЩФ - щелочная фосфатаза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспаратаминотрансфераза; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; TRAE - связанное с терапией НЯ.

Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.

# Данные о безопасности в исследовании подбора дозы 1 фазы и базовом исследовании 2 фазы при НМРЛ

## Исследование CodeBreak 100 1 фазы при НМРЛ<sup>1</sup>

ТРАЕ, отмечавшиеся у > 5% пациентов, n (%)	Любой степени N = 59	3 степени N = 59
Любые НЯ	39 (66,1)	10 (16,9)
Диарея	15 (25,4)	3 (5,1)
Повышение АЛТ	12 (20,3)	5 (8,5)
Повышение АСТ	12 (20,3)	3 (5,1)
Утомляемость	6 (10,2)	0
Тошнота	6 (10,2)	0
Повышение ЩФ в крови	5 (8,5)	2 (3,4)
Снижение аппетита	4 (6,8)	0
Рвота	4 (6,8)	0
Увеличение живота	3 (5,1)	0
Боли в животе	3 (5,1)	0

У 1 пациента отмечалось повышение АЛТ 4 степени, которое разрешилось до исходного уровня в результате снижения дозы и постепенной отмены глюкокортикоида. ТРАЕ привели к досрочной отмене терапии у 1,7% пациентов

## Исследование CodeBreak 100 2 фазы при НМРЛ<sup>2</sup>

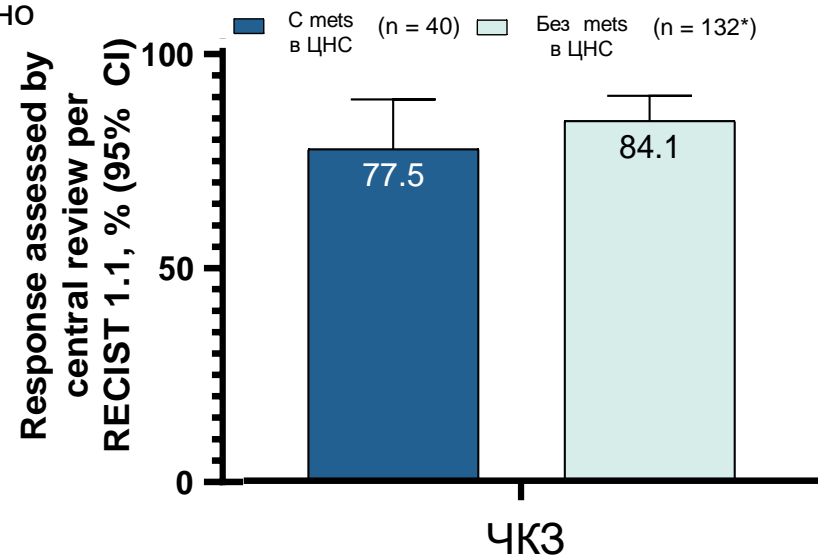
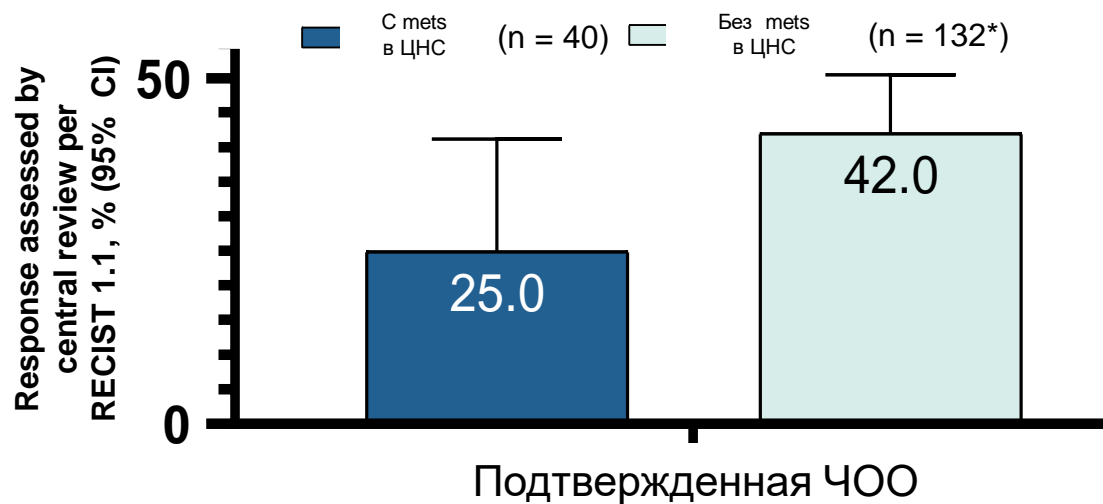
ТРАЕ, отмечавшиеся у > 5% пациентов, n (%)	Любой степени N = 126	3 степени N = 126
Любые НЯ	88 (69,8)	25 (19,8)
Диарея	40 (31,7)	5 (4,0)
Тошнота	24 (19,0)	0
Повышение АЛТ	19 (15,1)	8 (6,3)
Повышение АСТ	19 (15,1)	7 (5,6)
Утомляемость	14 (11,1)	0
Рвота	10 (7,9)	0
Повышение ЩФ в крови	9 (7,1)	1 (0,8)
Макулопапулезная сыпь	7 (5,6)	0

У 1 пациента (0,8%) отмечались ТРАЕ 4 степени (пневмонит и диспноэ). ТРАЕ привели к досрочной отмене терапии у 7,1% пациентов

**ТРАЕ, в целом, имели 1–2 степень тяжести, досрочная отмена терапии ввиду ТРАЕ отмечалась редко**

# CodeBreaK 100 апостериорный анализ при метастазах в ГОЛОВНОЙ МОЗГ

- Согласно критериям RECIST 1.1, применение соторасиба ассоциировалось с контролем заболевания с частотой 77.5% у пациентов с НМРК и метастазами в головной мозг vs 84.1% у пациентов без метастазов в ЦНС
  - Медиана (95% CI) ВБП: 5.3 (2.7, 9.3) vs 6.7 (5.3, 8.2) мес., соответственно
  - Медиана (95% CI) ОВ: 8.3 (7.3, 12.5) vs 13.6 (10.0, NE), мес., соответственно



- У 8/40 пациентов (20%) с метастазами в ЦНС и у 26/134<sup>†</sup> (19%) без метастазов в ЦНС отмечались НЯ 3 степени, связанные с лечением
- Ни у одного пациента с метастазами в ЦНС и у 2/134 (1.5%) без метастазов в ЦНС отмечались связанные с лечением НЯ 4 степени, летальных НЯ не отмечалось

**Соторасиб продемонстрировал системную длительную противоопухолевую активность у пациентов с НМРЛ с мутацией KRAS G12C и стабильным метастазами в ЦНС, ранее получавших лучевую или хирургическую терапию.**

\*Для пациентов без метастазов в ЦНС, 132 пациента были исключены из анализа эффективности. † Для пациентов без метастазов в ЦНС, 134 пациента были исключены из анализа безопасности.

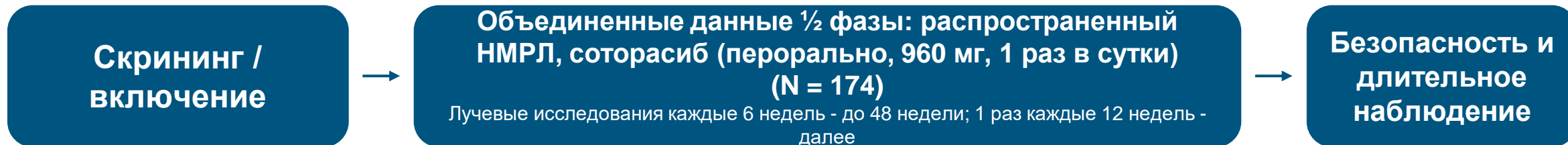
ЦНС – центральная нервная система; ОВ, общая выживаемость; ВБП, выживаемость без прогрессирования заболевания; RECIST, Критерии оценки ответа при солидных опухолях;

27 Ramalingam SS, et al. E-poster presented at World Conference on Lung Cancer, worldwide virtual event, September 8-14, 2021.

# Выводы из исследования 1/2 фазы CodeBreak100

- Высокоселективный и необратимый ингибитор KRAS<sup>G12C</sup> соторасиб продемонстрировал клиническую эффективность с обратимыми токсическими эффектами, в основном 1 или 2 степени тяжести, в фазе 1 исследования CodeBreak100.<sup>25</sup>
- В фазе 2 исследования CodeBreak100 после медианы длительного наблюдения в 15,3 месяцев терапия соторасибом продемонстрировала быстрый и стойкий клинический эффект у пациентов с НМРЛ с мутацией KRAS p.G12C:
  - В когорте НМРЛ фазы 2 этого исследования объективный ответ наблюдался у 37,1% пациентов при медиане продолжительности ответа 11,1 месяца.
  - Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 6,8 месяцев, а медиана общей выживаемости — 12,5 месяца.
  - Кроме того, у большинства пациентов отмечены уменьшение размера опухоли (ЧОО – 37,1%) и более 80% пациентов достигнут контроль заболевания.
- В исследовании 2 фазы CodeBreak100 у большинства пациентов (81,0%) был распространенный НМРЛ, для терапии которого они уже получали и ингибиторы контрольных точек, и химиотерапию на основе препаратов платины; тем не менее, лечение соторасибом индуцировало быстрые и стойкие ответы, которые наблюдались во всех подгруппах, сформированных в зависимости от уровня экспрессии PD-L1.
- Учитывая, что пациенты с активными нелечеными метастазами в головной мозг исключались из этого исследования, эффективность соторасиба в терапии пациентов с метастазами в ЦНС еще предстоит изучить.

# CodeBreak 100 (обновленные данные длительного наблюдения при НМРЛ): схема исследования



## Ключевые критерии отбора

- Местнораспространенные или метастатические солидные опухоли с мутацией *KRAS G12C*
- 1+ линия предыдущей системной терапии или непригодные / не переносящие ее
- Допускались стабильные метастазы головного мозга

1 фазы (n = 48)	2 фазы (n = 126)
<b>Первичная конечная точка</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Безопасность и переносимость</li></ul>	<b>Первичная конечная точка</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ ЧОО по данным оценки BICR согласно RECIST 1.1</li></ul>
<b>Ключевые вторичные конечные точки</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ ФК, ЧОО, ДО, ВБП, длительность стабилизации</li></ul>	<b>Ключевые вторичные конечные точки</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ ДО, ЧКЗ, ВБП, ОБ, время до развития ответа, безопасность</li></ul>

Медиана длительности наблюдения на предмет ОБ: 24,9 месяца

Дата завершения сбора данных: 22 февраля 2022 года

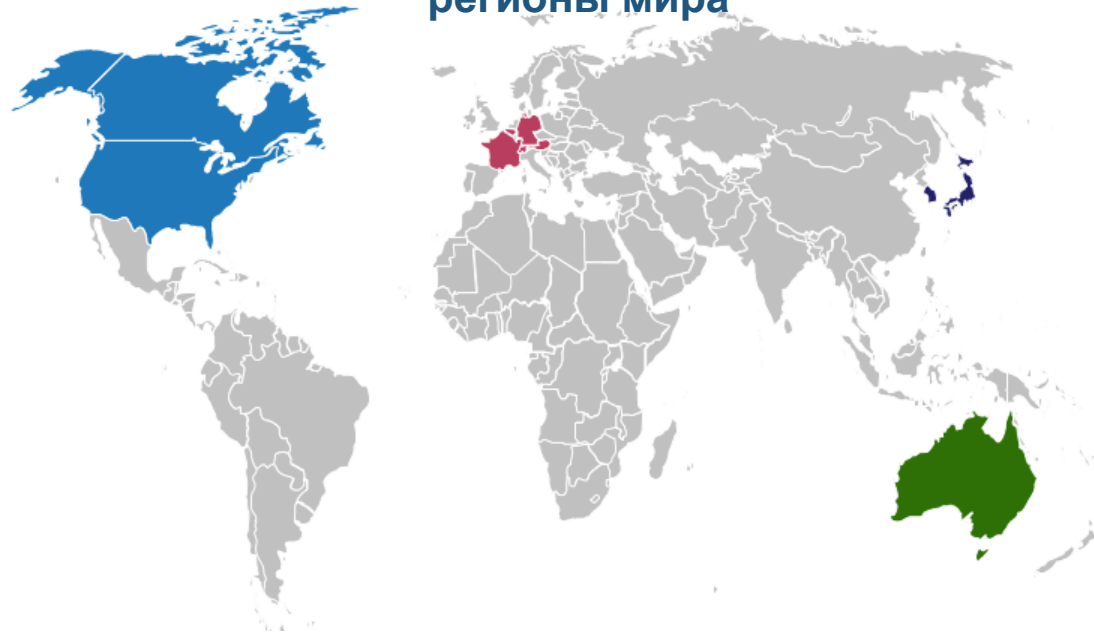
BICR - маскированный независимый централизованный анализ; ЧКЗ - частота контроля заболевания; ДО - длительность ответа; KRAS - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ЧОО - частота объективных ответов; ОБ - общая выживаемость; ВБП - выживаемость без прогрессирования заболевания; ФК - фармакокинетики; RECIST - критерии оценки ответа солидных опухолей.

Dy GK, et al. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; April 8-13, 2022; New Orleans, LA.

© 2022 Amgen. All rights reserved. For Medical and Scientific Affairs

# Исходные характеристики

## Международное исследование CodeBreak 100: регионы мира



### Регион, страна, число включенных пациентов (N=174)

■ Северная Америка, n = 120 Канада (6), США (114)	■ Европа, n = 31 Австрия (1), Бельгия (7), Франция (11), Германия (7), Швейцария (5)	■ Австралия, n = 7
		■ Азия, n = 16 Япония (12), Южная Корея (4)

Исходные характеристики	1/2 фазы НМРЛ N = 174
Женский пол, n (%)	91 (52,3)
Средний возраст, годы (SD)	64,1 (9,3)
Курение в анамнезе, n (%)	
Ранее	142 (81,6)
В настоящее время	18 (10,3)
Никогда	11 (6,3)
Локализация метастазов, n (%)	
Печень	38 (21,8)
Головной мозг	40 (23,0)
Кости	81 (46,6)
Медиана числа линий предыдущей терапии, n	2
Получали ранее препараты платины, n (%)	161 (92,5)
Получали ранее ингибиторы PD-(L)1, n (%)	157 (90,2)
Получали ранее и препараты платины, и ингибиторы PD-(L)1, n (%)	144 (82,8)

Международное исследование, в котором 83% пациентов получали ранее и препараты платины, и ингибиторы PD-(L)1

# Анализ эффективности

Ответ по данным централизованного обзора	1/2 фазы НМРЛ N = 172*
Частота объективных ответов, % (95% ДИ)	40,7 (33,3; 48,4)
Наилучший общий ответ, n (%)	
Полный ответ	5 (2,9)
Частичный ответ	65 (37,8)
Стабилизация заболевания	74 (43,0)
Прогрессирование заболевания	23 (13,4)
Невозможно оценить или данные отсутствуют	5 (2,9)
Частота контроля заболевания, % (95% ДИ)	83,7 (77,3; 88,9)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес. (95% ДИ)	6,3 (5,3; 8,2)

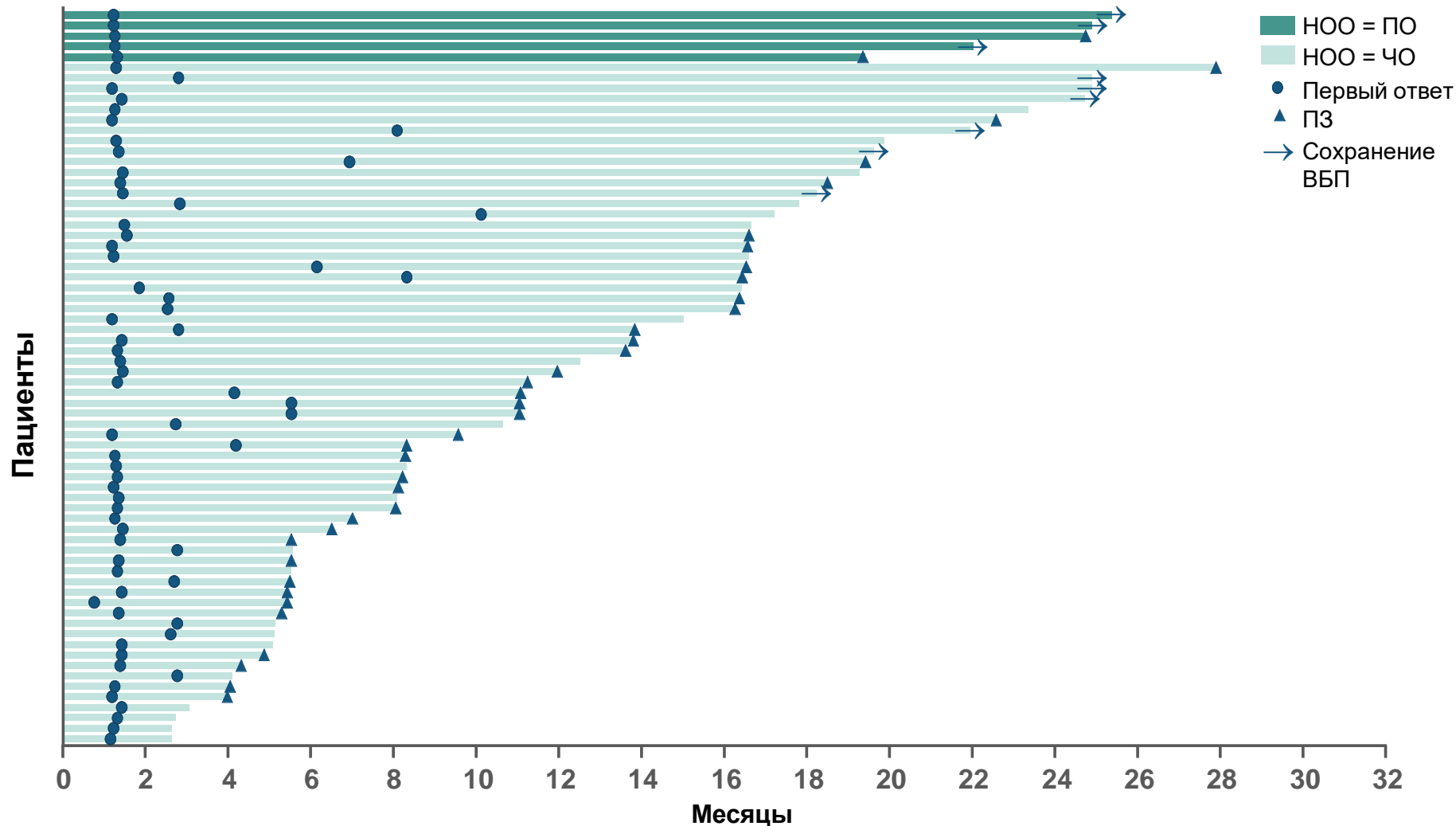
95% ДИ основаны на рассчитанной дисперсии для логарифмов оценок Каплана-Майера. Длительность наблюдения суммировано по реверсии индикатора статуса для цензурированных событий. Время до развития ответа и длительность ответа рассчитаны для подтвержденных ответов.

\*Два пациента не были включены в популяцию анализа эффективности, поскольку они не имели измеряемых опухолевых очагов на момент исходной оценки и не подлежали оценке ответа.

**ДИ - доверительный интервал; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого.**

Dy GK, et al. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; April 8-13, 2022; New Orleans, LA.

# Продолжительность ответа



**Медиана времени до ответа: 6 недель**

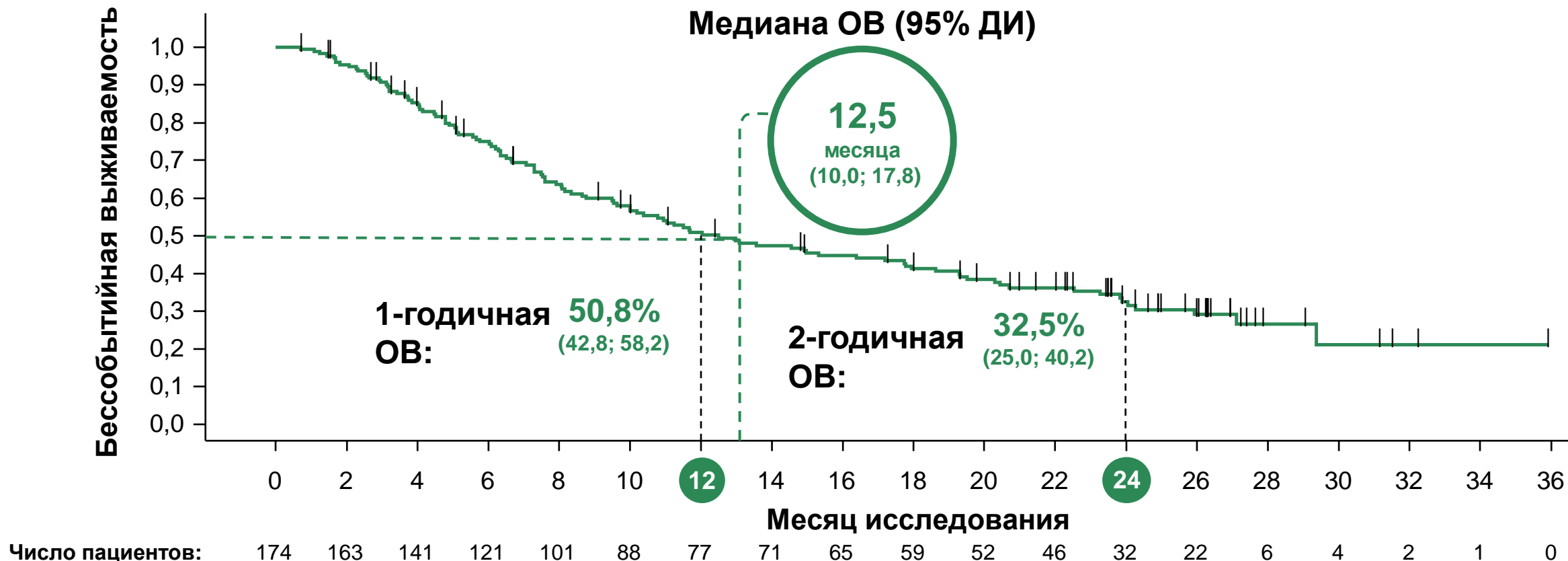
- 70% пациентов имели ответ при первой радиологической оценке

**Медиана длительности ответа: 12,3 месяца (95% ДИ: 7,1; 15,0)**

**50,6% (95% ДИ: 37,4; 62,4) ответивших сохраняли ответ длительностью 12+ месяцев**



# Общая выживаемость



**2-годичная общая выживаемость отмечалась у 32,5% пациентов**

Медиана длительности наблюдения для ОБ составила 24,9 месяца. 95% ДИ основаны на рассчитанных значениях дисперсии для логарифмов оценок Каплана-Майера для выживаемости.

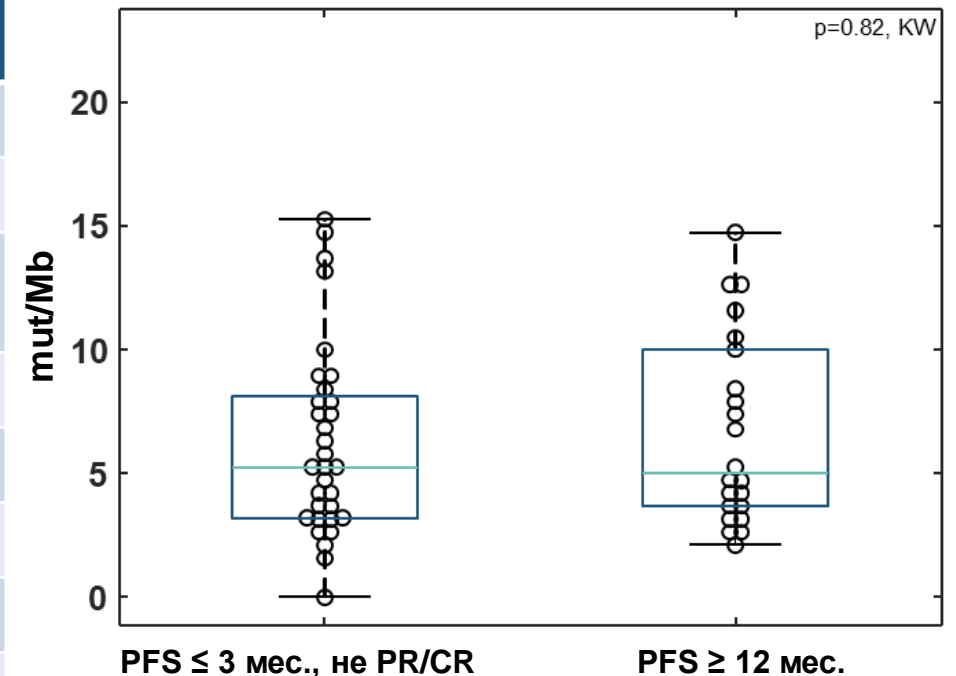
ДИ - доверительный интервал; ОБ - общая выживаемость.

Dy GK, et al. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; April 8-13, 2022; New Orleans, LA.

# Поисковый анализ: исходные характеристики

Исходные характеристики	Нет ответа PFS ≤ 3 месяцев (n = 62)	PFS ≥ 12 месяцев (n = 40)
Средний возраст, годы (SD)	61,9 (10,0)	66,8 (8,6)
Женский пол, n (%)	36 (58,1)	20 (50,0)
Медиана количества линий предшествующей терапии, n	2	2
Метастазы в головной мозг, n (%)	18 (29,0)	9 (22,5)
Тип предыдущей противоопухолевой терапии, n (%)		
Препараты платины	60 (96,8)	34 (85,0)
Иммунотерапия (анти-PD-[L]1)	59 (95,2)	34 (85,0)
Препараты платины и анти-PD-[L]1	57 (91,9)	28 (70,0)

## Мутационное бремя опухоли



**Исходные характеристики были аналогичны у пациентов, извлекавших длительную пользу и прогрессировавших рано**

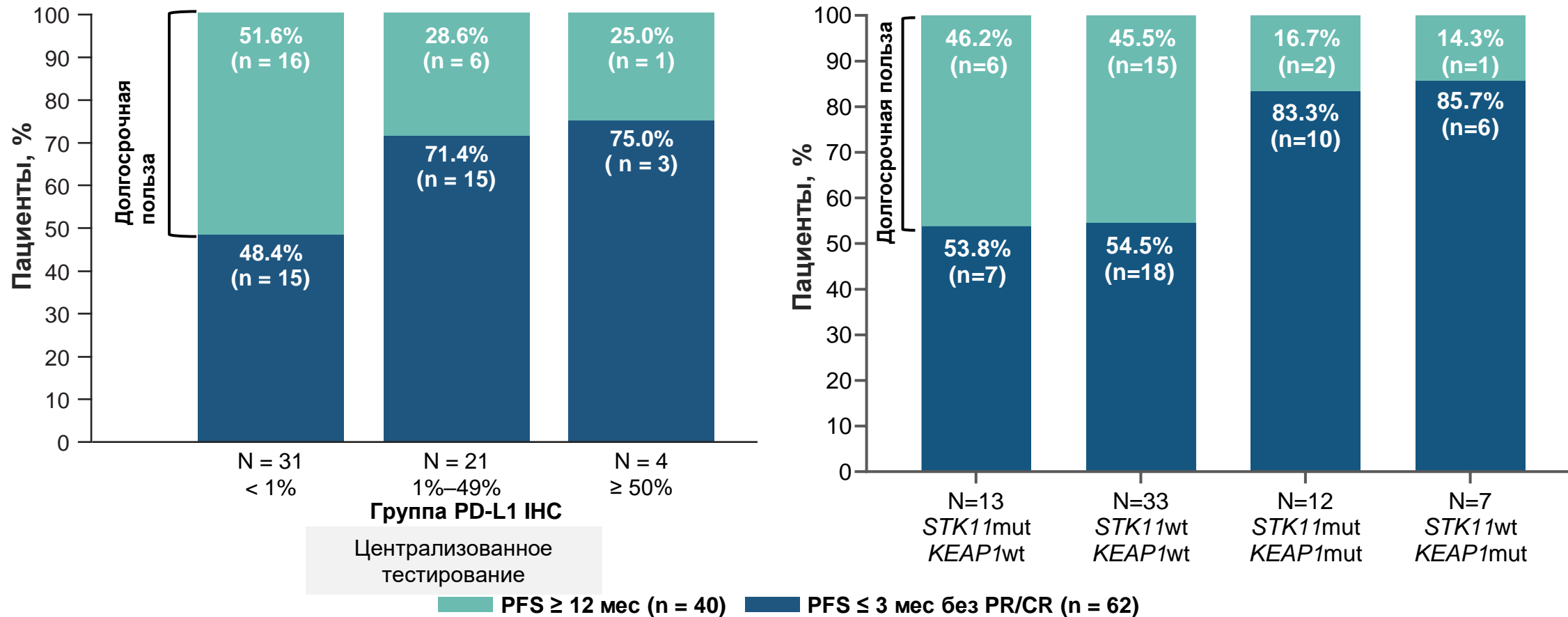
Анализ не был спланирован изначально и имел описательный характер.

CR - полный ответ; KW - Краскела-Уоллиса; PD-1 - белок программируемой гибели клеток 1; PD-L1 - лиганд программируемой гибели клеток 1; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; PR - частичный ответ; TMB - мутационное бремя опухоли.

Dy GK, et al. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; April 8-13, 2022; New Orleans, LA.

© 2022 Amgen. All rights reserved. Amgen, the Amgen logo, and scientific affairs

# Долгосрочное преимущество было отмечено на разных уровнях экспрессии PD-L1 и с ко-мутацией STK11



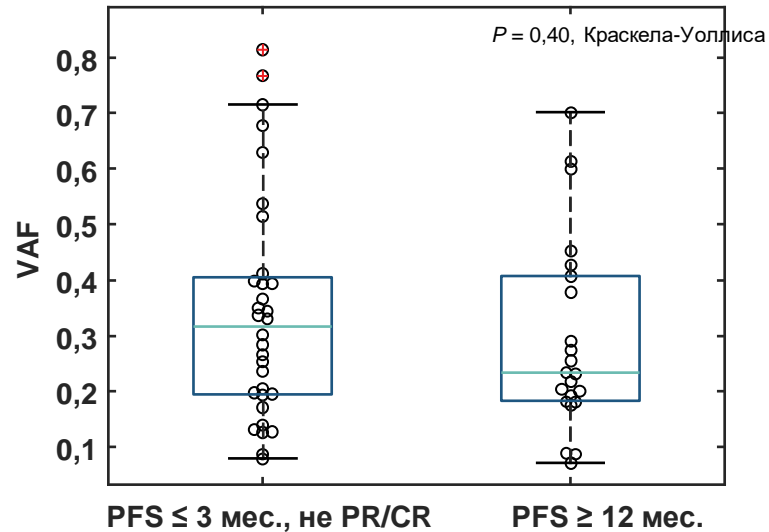
**Длительный клинический эффект наблюдался при экспрессии PD-L1, включая опухоли с низкой экспрессией PD-L1 и ко-мутациями STK11**

CR, полный ответ; ECH, белок эритроидного происхождения с гомологией колпачка и воротничка; IHC, иммуногистохимия; KEAP1 Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1; mut, мутант; PD-L1, лиганд запрограммированной гибели клеток 1; PFS, выживаемость без прогрессии; PR, частичный ответ; STK11, серин/треонинкиназа 11; wt, дикий тип.

Dy GK, et al. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; April 8-13, 2022; New Orleans, LA.

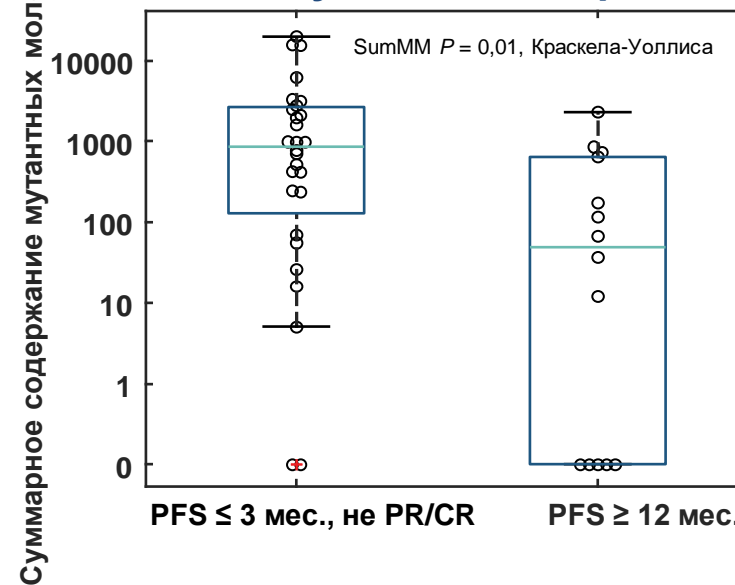
# VAF KRAS G12C в цодНК тканей и плазмы крови

## VAF KRAS G12C в ткани, скрининг



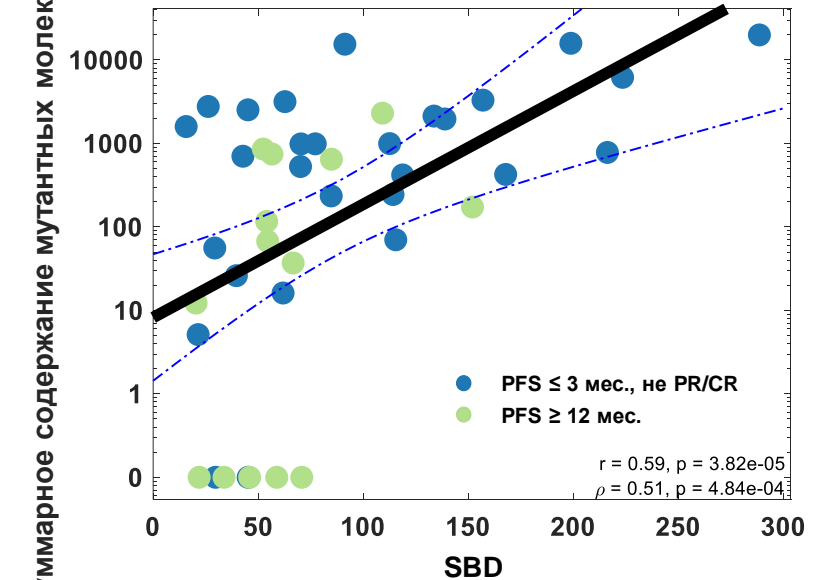
Отмечалась длительная польза, независимо от VAF KRAS G12C в ткани

## Суммарное содержание мутантных молекул в плазме крови



Меньшие значения цодНК в плазме крови регистрировались у пациентов, извлекавших длительную пользу; данный биомаркер известен как негативный, независимо от вида терапии

## Ассоциация между SBD и SumMM

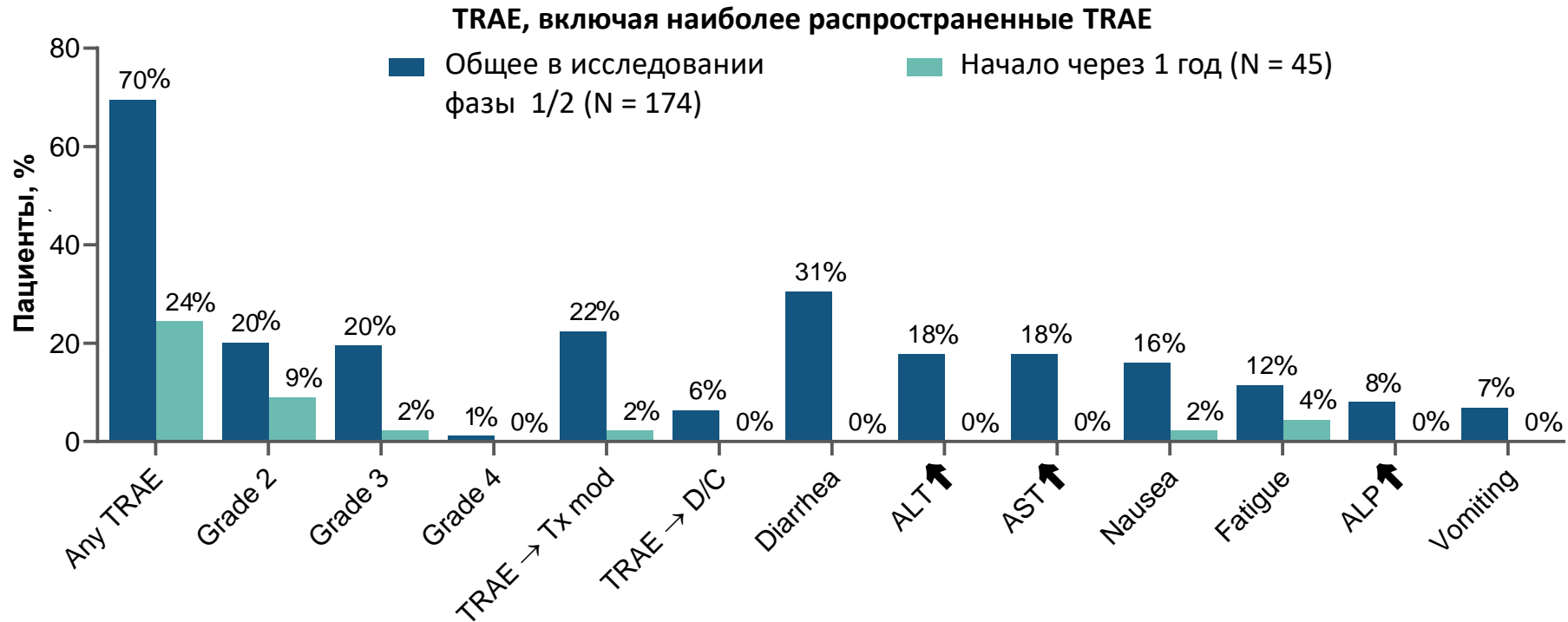


Исходная концентрация цодНК коррелировала с опухолевым бременем (SBD)

CR - полный ответ; цодНК - циркулирующая опухолевая ДНК; KRAS - гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Kirsten; PFS - выживаемость без прогрессирования заболевания; PR - частичный ответ; SBD - сумма исходных размеров; SumMM - суммарное содержание мутантных молекул; VAF - частота вариантного аллеля.

Dy GK, et al. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; April 8-13, 2022; New Orleans, LA.

# Связанные с терапией соторасибом нежелательные явления (TRAE) (обновленные данные длительного наблюдения при НМРЛ)



- TRAE 3 и 4 степени тяжести возникли у 21% пациентов
  - У одного пациента возникло TRAE 3 степени тяжести с новой датой наступления через год (гемолитическая анемия)
  - TRAE приведших к смерти не зарегистрировано
  - TRAE приведших к прекращению участия в исследовании через год не зарегистрировано

**Хорошо переносится в долгосрочной перспективе: поздние TRAE были легкими и управляемыми**

ALP↑, повышение щелочной фосфатазы в крови; ALT↑, повышение аланин трансаминазы; AST↑, повышение аспартат трансаминазы; D/C, прекращение; Ph, фаза; TRAE, нежелательные явления, связанные с лечением; Tx mod, уменьшение дозы или прерывание лечения.

Dy GK, et al. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; April 8-13, 2022; New Orleans, LA.

- По результатам обновленных данных исследования 2 Фазы CodeBreak 100 при НМРЛ при самом длительном наблюдении за пациентами, принимавшими любой ингибитор KRAS G12C, соторасиб продемонстрировал значимую длительную эффективность и профиль безопасности, согласующийся с более ранними отчетами:
  - 2-летняя ОВ составила 32.5% у предлеченных пациентов с НМРЛ и мутацией KRAS G12C, что выгодно отличается от исторического лечения НМРЛ,
  - медиана ВБП составила 6.3 мес.,
  - ЧОО достигла 41% при медиане продолжительности ответа 12.3 мес., частота контроля заболевания (КЗ): 84%,
  - не обнаружено новых нежелательных явлений.
- Приблизительно ¼ пациентов достигли продолжительного клинического выигрыша, определяемого как увеличение ВБП  $\geq$  12 мес.
- Долгосрочное клиническое преимущество наблюдалось при экспрессии PD-L1, включая опухоли с низкой экспрессией PD-L1 и ко-мутациями STK11.