

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).

AMGEN[®]

Oncology



Сотрасиб по сравнению с доцетакселом у предлеченных пациентов с НМРЛ и мутацией *KRAS*^{G12C}: Исследование 3 фазы CodeBreak 200

Melissa L. Johnson,¹ **Adrianus Johannes de Langen**,² **David Waterhouse**,^{3*} **Julien Mazieres**,⁴ **Anne-Marie C. Dingemans**,⁵ **Giannis Mountzios**,⁶ **Miklos Pless**,⁷ **Jürgen Wolf**,⁸ **Martin Schuler**,⁹ **Hervé Lena**,¹⁰ **Ferdinandos Skoulidis**,¹¹ **Isamu Okamoto**,¹² **Sang-We Kim**,¹³ **Helena Linardou**,¹⁴ **Silvia Novello**,¹⁵ **Yuanbin Chen**,¹⁶ **Benjamin Solomon**,¹⁷ **Cynthia Obiozor**,¹⁸ **Yang Wang**,¹⁸ **Luis Paz-Ares**¹⁹

¹Sarah Cannon Research Institute at Tennessee Oncology, Nashville, TN, USA; ²Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands; ³Oncology Hematology Care, Cincinnati, OH, USA; ⁴Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; ⁵Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁶Henry Dunant Hospital Center, Athens, Greece; ⁷Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Switzerland; ⁸Center for Integrated Oncology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany; ⁹West German Cancer Center, University Hospital Essen, Essen, Germany; ¹⁰Centre Hospitalier Universitaire de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes, France; ¹¹University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ¹²Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan; ¹³Asan Medical Center, Seoul, South Korea; ¹⁴Metropolitan Hospital, Athens, Greece; ¹⁵Department of Oncology, Università Degli Studi Di Torino – San Luigi Hospital Orbassano, Italy; ¹⁶Cancer & Hematology Centers of Western Michigan, Grand Rapids, MI, USA; ¹⁷Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; ¹⁸Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; ¹⁹Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO-H120 Lung Cancer Unit, Complutense University and Ciberonc, Madrid, Spain.

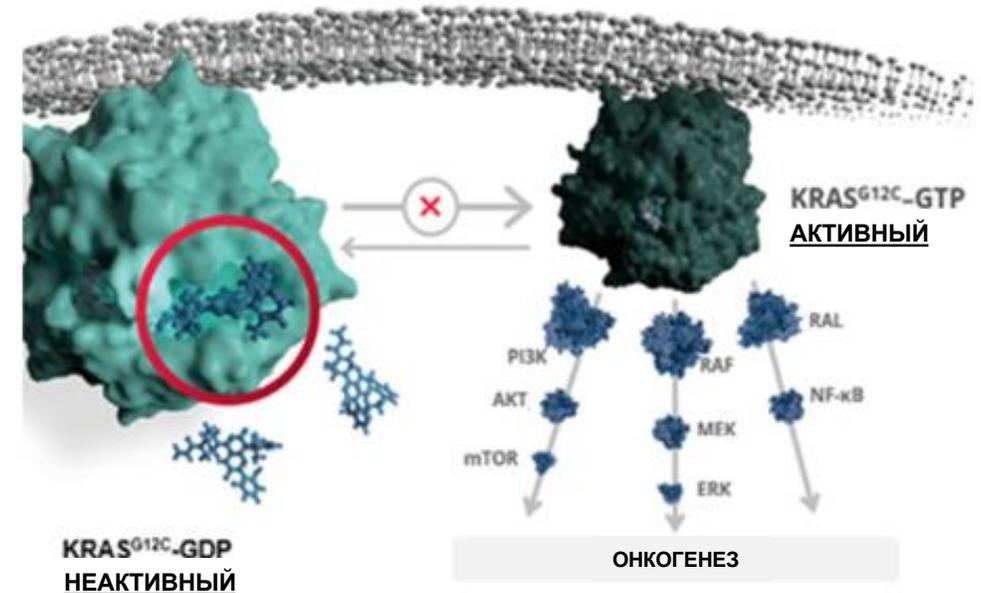
*Currently at Dana–Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA.

Представлено на Ежегодном конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2022, 9–13 сентября 2022 г.; Париж, Франция.

Предпосылки

- В исследовании 1/2 фазы CodeBreak 100 терапия соторасибом предлеченного прогрессирующего НМРЛ с мутацией $KRAS^{G12C}$ обеспечила ЧОО 41%, мВБП 6,3 мес., мОВ 12,5 мес.²⁻⁵
- Исторически доцетаксел был предпочтительной опцией лечения после прогрессирования при неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины и/или ИТ, исходя из результатов противоопухолевой эффективности: ЧОО 12-14%, мВБП 2.8-4.2 мес., мОВ 7.9-9.4 мес.⁶⁻⁸
 - Недавние ретроспективные данные свидетельствуют об улучшении результатов противоопухолевого лечения у пациентов, ранее получавших ИТ, вероятнее всего из-за эффекта химиосенсибилизации после ИТ.^{9,10}

Соторасиб является первым в своем классе необратимым ингибитором $KRAS^{G12C}$ для перорального применения (один раз в сутки)¹.



CodeBreak 200 – первое исследование 3 фазы ингибиторов $KRAS^{G12C}$, в котором оценивалась эффективность соторасиба по сравнению с доцетакселом у ранее леченных пациентов с прогрессирующим НМРЛ и мутацией в гене $KRAS$ G12C.

KRAS, Вирус крысиной саркомы Кирстен; ИТ, иммунотерапия; НМРЛ, немелкоклеточный рак легкого; мВБП, медиана выживаемости без прогрессирования; ЧОО, частота объективного ответа; мОВ, медиана общей выживаемости; НМРЛ, немелкоклеточный рак легкого.

Johnson ML, et al. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Annual Meeting, September 9-13, 2022; Paris, France.

© 2022 Amgen. All rights reserved. Amgen and Scientific Affairs are trademarks of Amgen.

CodeBreak 200: исследователи

 **Australia:** B. Hughes, K. O'Bryne, P. Briggs, B. Solomon, R. Roberts-Thomson, T. Clay

 **Belgium:** C. Dooms, A. Janssens, A. Paulus, B. Colinet, K. Vermaelen, K. Deschepper, T. Pieters

 **Brazil:** C.G. Moreira Ferreira, G. Schvartsman, L.H. de Lima Araujo

 **Canada:** M. Vincent, D. Morris, N. Blais

 **Denmark:** K. Holmskov, J.B. Sorensen, J. Lykkegaard Andersen

 **Germany:** J. Wolf, M. Schuler, N. Reinmuth, F. Bozorgmehr, F. Griesinger, M. Sebastian, C. Gessner, C. Grohe, E. Laack, M. Faehling

 **Great Britain:** C. Lindsay, C. Barrie, G. Doherty, M. Forster

 **Greece:** G. Mountzios, H. Linardou, P. Papakotoulas, C. Karanikiotis, S. Konstantinos, I. Korantzis, A. Koutras, A. Kotsakis, S. Agelaki

 **Finland:** J. Kononen

 **France:** H. Lena, J. Mazieres, P. Tomasini, C. Chouaid, S. Couraud, B. Besse, M. Perol, N. Girard, J. Bennouna, R. Veillon, A. Vergnenegre, B. Mennequier, G. Zalzman, J. Cadranel

 **Hungary:** E. Somogyine Ezer, V. Muller

 **Italy:** S. Novello, V. Gregorc, L. Livi, A. Ardizzoni, D. Rocco, E. Bria, F. Grossi, G. Lo Russo, H. Soto Parra, A. Menghi, G. Pasello, P. Maione

 **Japan:** I. Okamoto, K. Ohashi, M. Nishio, R. Toyozawa, T. Kumagai, H. Hayashi, J. Shimizu, K. Gemba, K. Iwanaga, K. Goto, M. Shingyoji, M. Satouchi, S. Kuyama, S. Sugawara, S. Teraoka, T. Kurata, T. Fukuhara, T. Asao

 **Netherlands:** J. de Langen, A. Van Lindert, A. Dingemans, A. van der Wekken, M. Van den Heuvel

 **Poland:** I. Chmielewska, M. Krzakowski, R. Dziadziuszko

 **Portugal:** E. Teixeira, M. Soares

 **Republic of Korea:** S.-W. Kim, B.C. Cho, J.H. Kang, K. Park, K.H. Lee, Y.G. Lee

 **Russia:** F. Moiseenko, A. Poltoratskiy, E. Ledin

 **Spain:** L. Paz-Ares, E. Nadal Alforja, M. Majem Tarruella, N. Reguart Aransay, A. Insa Molla, E. Felip Font, P. Garrido Lopez, F.J. de Castro Carpeno, M.V. Gutierrez Calderon

 **Sweden:** J. Nyman, S. Ekman

 **Switzerland:** M. Pless, A. Curioni Fontecedro, S. Rothschild, S. Haefliger, S. Peters, A. Addeo

 **USA:** Y. Chen, A. Patel, F. Skoulidis, D. Waterhouse, A. Van Ho, C. Reynolds, G. Keogh, J. Goldman, M. Johnson, R. Jotte, A. Lee, I. Veytsman, K. Konduri, M. Evangelist, M. Koczywas, M. McDonald, S. Ramalingam, S. Bates, V Bhanderi, W Petty

Исследование 3 фазы CodeBreak 200: дизайн

Основные критерии включения

- Местно-распространенный/нерезектабельный или метастатический НМРЛ с мутацией *KRAS G12C*
- ≥ 1 предшествующей линии терапии, включая химиотерапию на основе препаратов платины и ингибиторов контрольных точек*
- Нет активных метастазов в головной мозг
- ECOG ≤ 1

Стратификация

- Предшествующие линии терапии (1 vs 2 vs > 2)
- Раса (азиатская vs не азиатская)
- Поражение ЦНС в анамнезе (да vs нет)

Рандомизация
1:1 (N = 345)

Соторасиб 960 мг перорально
1 раз в день
N = 171

Доцетаксел 75 мг/м² в/в
1 раз в 3 недели
N = 174

Первичная конечная точка: ВБП согласно BICR

Вторичные точки: эффективность (OB[†], ЧОО, DOR, TTR, DCR), безопасность/переносимость, PRO

Популяционный анализ ИТ включал всех рандомизированных пациентов

В соответствии с нормативными рекомендациями в протокол были внесены поправки, чтобы сократить запланированную регистрацию с 650 до ~ 330 пациентов, и был разрешен переход с доцетаксела на соторасиб (кроссовер).

Период набора: с 4 июня 2020 по 26 апреля 2021; поправка к протоколу: 15 февраля 2021; прекращение сбора данных: 2 августа 2022.

NCT04303780; EudraCT: 2019-003582-18.

*Лечение химиотерапией и ингибитором контрольных точек может быть одновременным или последовательным; пациенты с медицинскими противопоказаниями к этим методам лечения могут быть включены с одобрения.

†Анализ ОБ был запланирован в случае, если ВБП окажется статистически значимой, и когда будет достигнуто не менее 198 событий ОБ.

BICR, blinded independent central review - независимая централизованная оценка в слепом режиме; ЦНС, центральная нервная система; DCR, disease control rate - частота контроля заболевания; DOR, duration of response - продолжительность ответа; ECOG, Восточная Кооперативная Онкологическая Группа; ИТ, intent to treat - совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; *KRAS*, Вирус крысиной саркомы Кирстен; НМРЛ, немелкоклеточный рак легкого; ЧОО, частота объективного ответа; ОБ, общая выживаемость; ВБП, выживаемость без прогрессирования; ПК, фармакокинетика; PRO, patient-reported outcomes - результаты лечения по оценке пациентов (собираются на основе опроса - путем анкетирования); TTR, time to response - время до ответа.

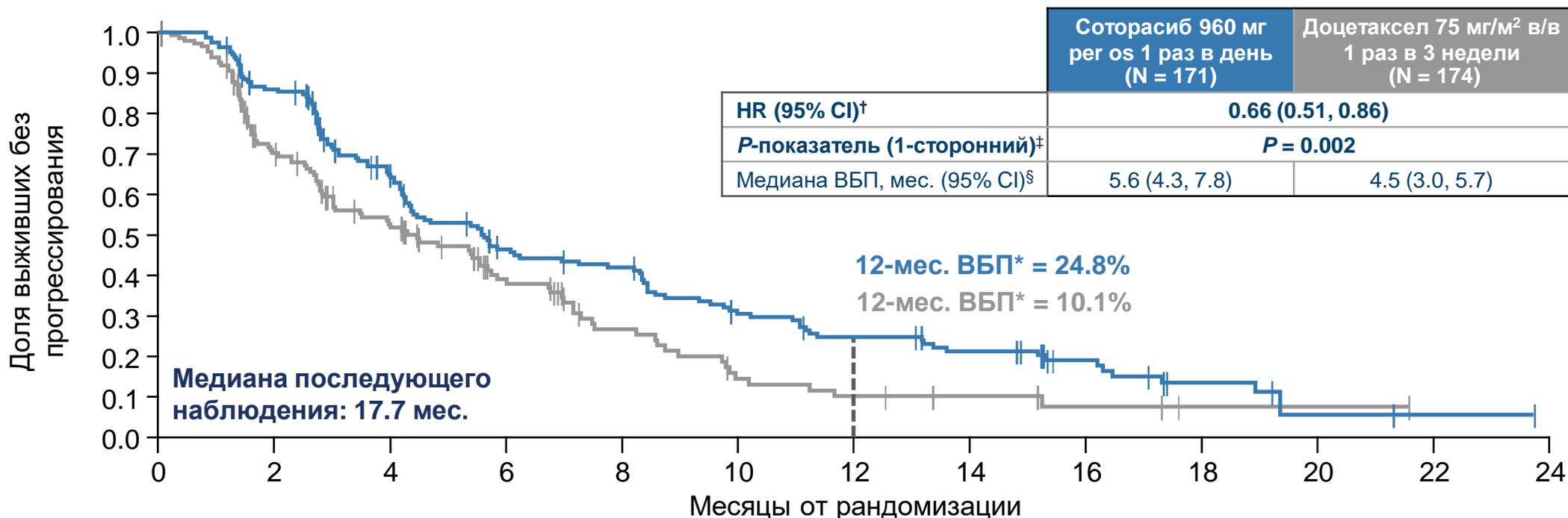
Базовые характеристики пациентов

	Соторасиб 960 мг перорально 1 раз в день (N = 171)	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 недели (N = 174)
Возраст (медиана), годы	64.0 (32, 88)	64.0 (35, 87)
Женский пол, n (%)	62 (36.3)	79 (45.4)
Северная Америка/Европа/Другие*, %	11.7 / 73.7 / 14.6	12.6 / 72.4 / 14.9
Раса, азиаты, n (%)	21 (12.3)	22 (12.6)
Курение в анамнезе (в настоящее время или бывшие курильщики), n (%)	166 (97.1)	166 (95.4)
ECOG 1, n (%)	112 (65.5)	115 (66.1)
Поражение ЦНС в анамнезе, n (%)	58 (33.9)	60 (34.5)
Метастазы в печень, n (%)	30 (17.5)	35 (20.1)
Предшествующие линии терапии†, n (%)		
1	77 (45.0)	78 (44.8)
2	65 (38.0)	69 (39.7)
>2	29 (17.0)	27 (15.5)
Экспрессия PD-L1, n (%)		
<1%	57 (33.3)	55 (31.6)
≥1—<50%	46 (26.9)	70 (40.2)
≥50%	60 (35.1)	40 (23.0)

*Другие включают страны Южной Америки, Азии и Австралии. †Предшествующее лечение прогрессирующего заболевания.

ЦНС, центральная нервная система; ECOG, Восточная Кооперативная Онкологическая Группа; PD-L1, лиганд запрограммированной смерти 1; .

Первичная точка: ВБП согласно BICR



Количество пациентов в группах риска:

Соторасиб	171	139	93	63	56	38	30	24	14	6	2	1	0
Доцетаксел	174	93	62	36	20	10	7	5	3	1	1	0	

В исследовании CodeBreak 200 достигнута первичная конечная точка: соторасиб продемонстрировал более высокую ВБП по сравнению с доцетакселом (HR 0,66, P=0,002); 12-месячная ВБП составила 24,8% для соторасиба и 10,1% для доцетаксела.

* Показатели ВБП оценивались с использованием метода Каплана-Мейера в ИТТ популяции.

[†]HR и 95% CI оценивались с использованием стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса

[‡]P-показатель рассчитывался с использованием стратифицированного лог-ранк теста.

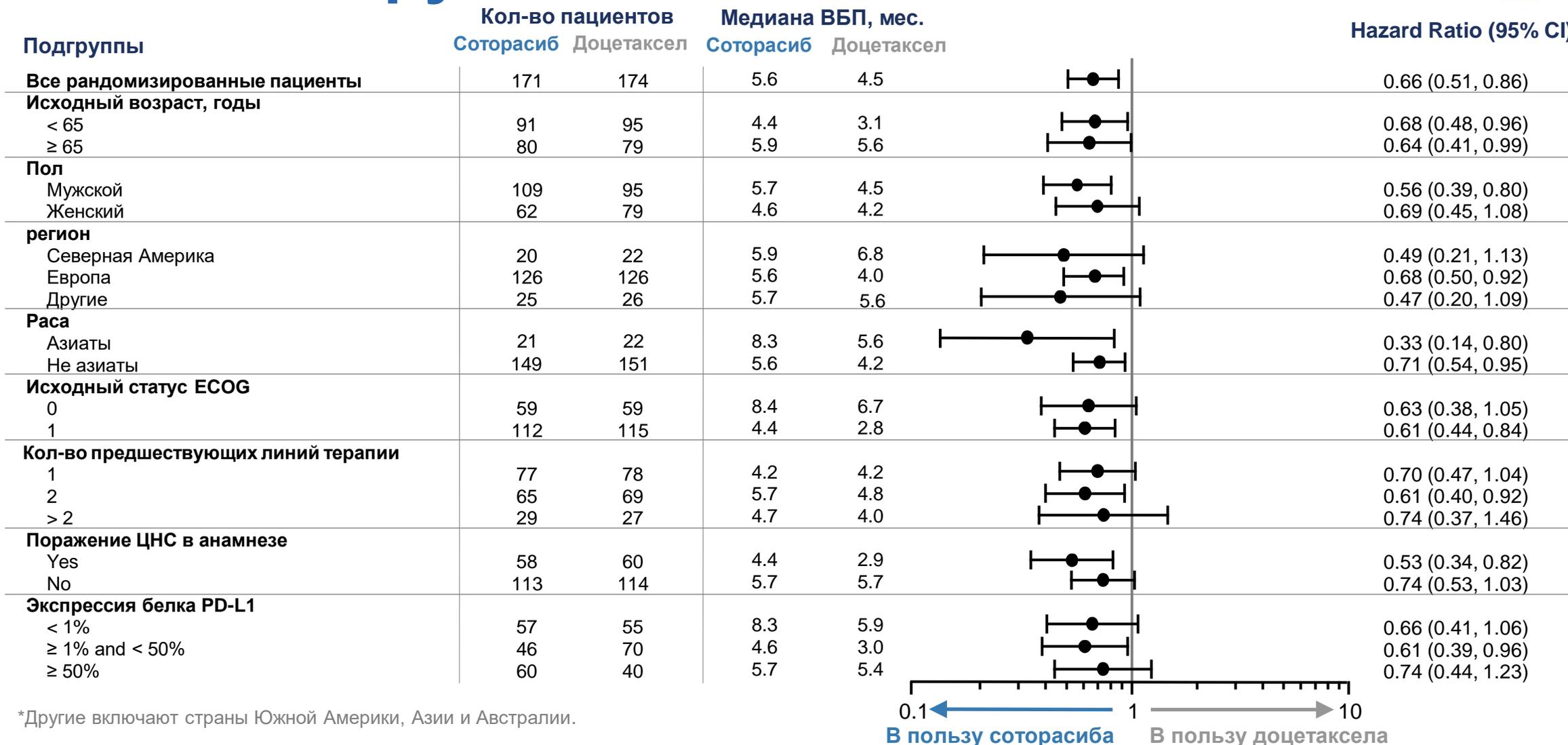
[§]Медианы, оцененные по методу Каплана-Мейера; 95% CI оценивался по методу Клейна и Мёшбергера с логарифмическим преобразованием.

BICR, независимая централизованная оценка в слепом режиме; HR, отношение рисков; PFS, progression-free survival; ВБП, выживаемость без прогрессирования

Johnson ML, et al. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Annual Meeting, September 9-13, 2022; Paris, France.

© 2022 Amgen. All rights reserved. Amgen and Scientific Affairs are trademarks of Amgen.

ВБП в подгруппах пациентов



*Другие включают страны Южной Америки, Азии и Австралии.

ВБП в пользу соторасиба по сравнению с доцетакселом во всех подгруппах

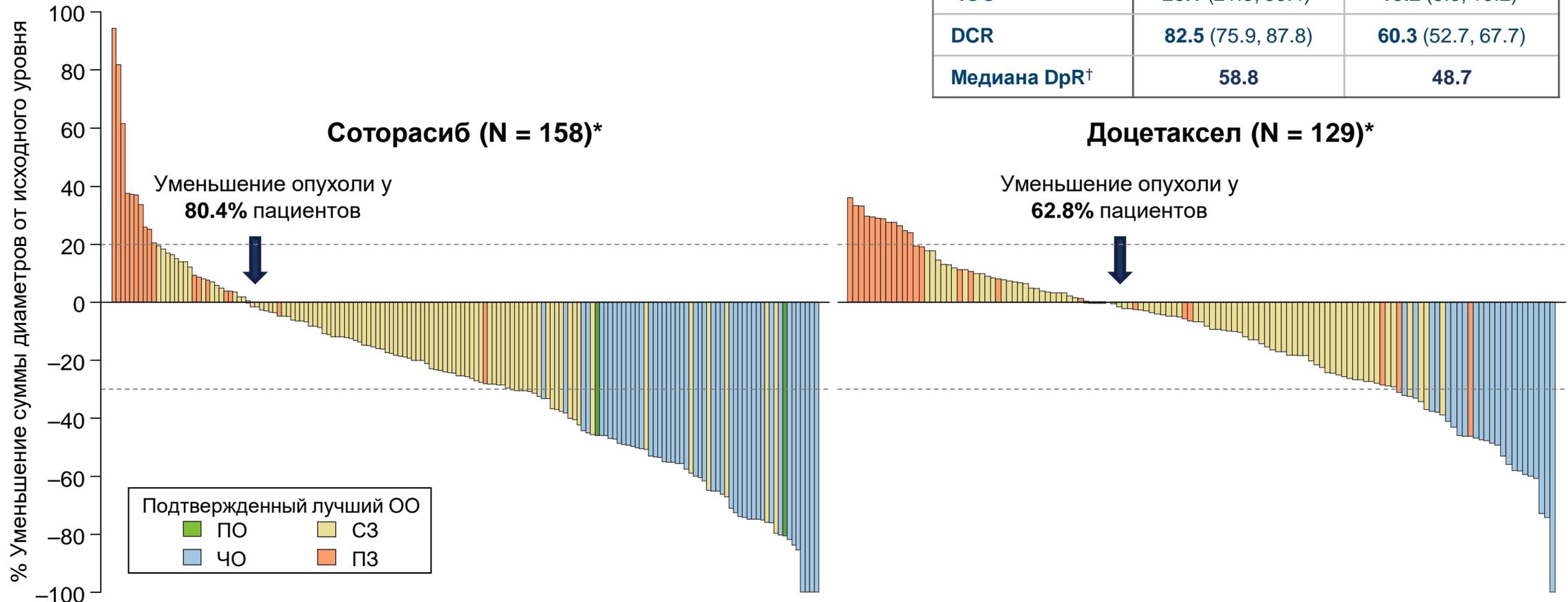
ЦНС, центральная нервная система; ECOG, Восточная Кооперативная Онкологическая Группа; PD-L1, лиганд запрограммированной смерти 1.

Johnson ML, et al. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Annual Meeting, September 9-13, 2022; Paris, France.

© 2022 Amgen. All rights reserved. Amgen and Sotorasib are trademarks of Amgen.

Ответ опухоли согласно BICR

% (95% CI)	Соторасиб	Docetaxel
ЧОО	28.1 (21.5, 35.4)	13.2 (8.6, 19.2)
DCR	82.5 (75.9, 87.8)	60.3 (52.7, 67.7)
Медиана DpR [†]	58.8	48.7



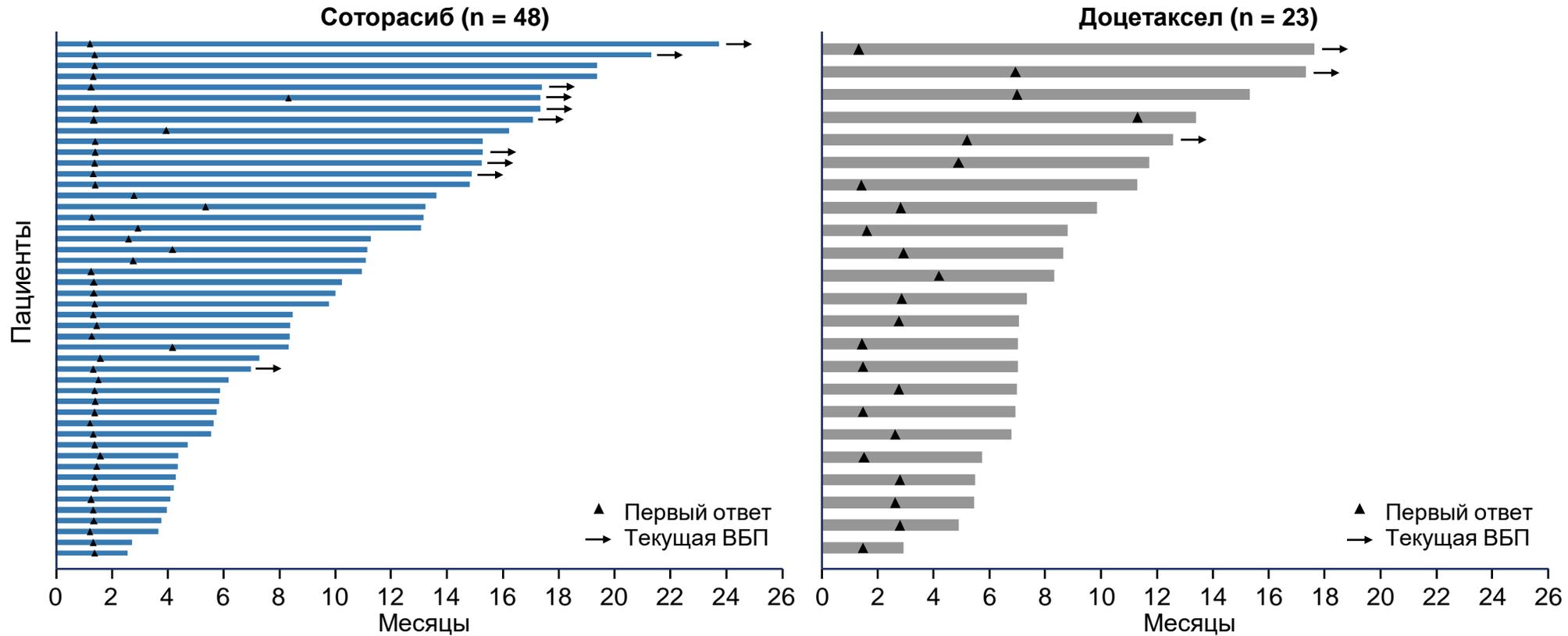
Частота ответов была значительно выше в группе соторасиба по сравнению с доцетакселом ($P < 0.001$)

*Пациенты без исходных таргетируемых очагов или процентных изменений после исходного уровня или с недостигнутым наилучшим ответом не показаны..

†Медиана наилучшего процентного изменения по сравнению с исходным уровнем в сумме диаметров у подтвержденных ответивших.

BICR, независимая централизованная оценка в слепом режиме; ПО, полный ответ; DCR, частота контроля заболевания; DpR, глубина ответа у ответивших; ЧОО, частота объективного ответа; ПЗ, прогрессирование заболевания; ЧО, частичный ответ; СЗ, стабилизация заболевания.

Johnson ML, et al. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Annual Meeting, September 9-13, 2022; Paris, France.



	Соторасиб 960 мг per os 1 раз в день (n = 48) [†]	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 недели (n = 23) [†]
Медиана TTR, мес. (размах) [‡]	1.4 (1.2, 8.3)	2.8 (1.3, 11.3)
Медиана DOR, мес. (95% CI) [‡]	8.6 (7.1, 18.0)	6.8 (4.3, 8.3)

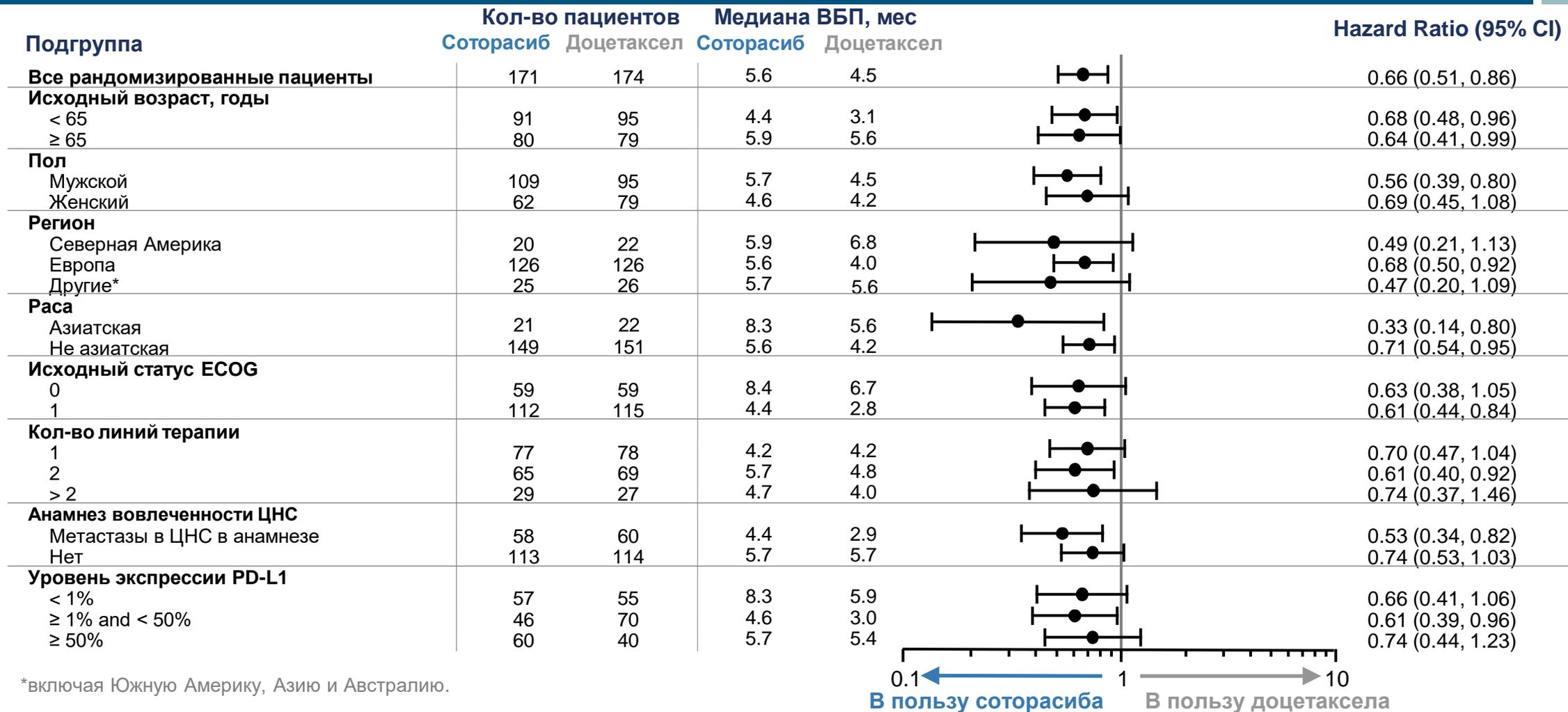
Соторасиб ассоциировался как с более быстрым временем до ответа, так и с более длительной продолжительностью ответа

*DOR и TTR рассчитывались только для пациентов, достигнувших подтвержденный ЧО или ПО в популяции ИТТ.

[†]Количество ответивших. [‡]Медианы и 95% CI оценивались по методу Каплана-Мейера

ПО, полный ответ; DOR, продолжительность ответа; ОБ, общая выживаемость; ЧО, частичный ответ; ВБП, выживаемость без прогрессирования; TTR, время до ответа

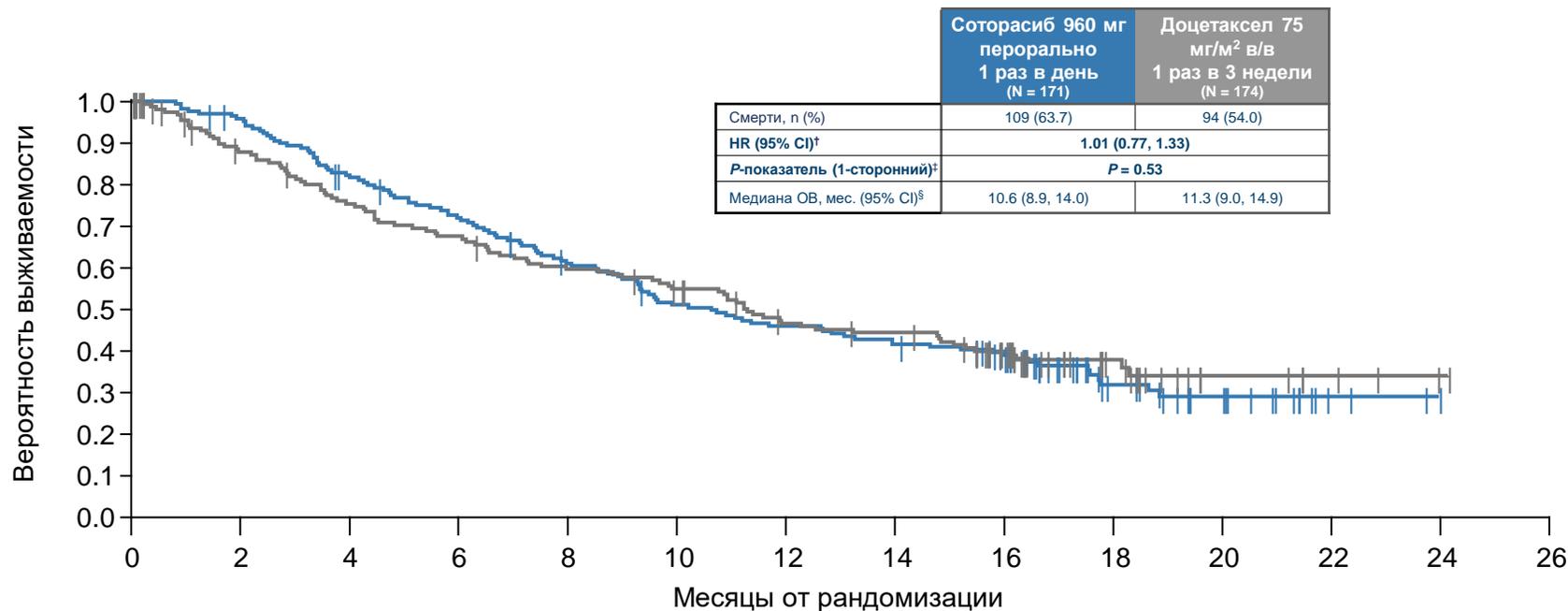
Выживаемость без прогрессирования в подгруппах



*включая Южную Америку, Азию и Австралию.

ВБП в пользу соторасиба во всех подгруппах пациентов, включая порядка 34% пациентов с метастазами в головной мозг

ОВ: соторасиб vs доцетаксел*



	Соторасиб	Доцетаксел
Любое последующее лечение, включая кроссовер**	36%	42%
Последующая терапия ингибитором KRAS ^{G12C} , включая кроссовер	4%	34%
Последующая ХТ	21%	12%
Последующая ИТ	9%	6%

Кол-во пациентов в группе риска:

Соторасиб	171	162	137	119	98	81	73	66	56	25	15	3	0
Доцетаксел	174	135	115	103	90	81	65	61	44	20	7	4	1

* Показатели ОВ оценивались с использованием метода Каплана-Мейера; ИТТ популяция.

†HR и 95% CI оценивались с использованием стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса

‡ P-показатель рассчитывался с помощью стратифицированного логарифмического рангового теста.

§Медианы оценивались по методу Каплан-Мейера; 95% CI оценивались по методу Клейна и Мёшбергера с логарифмическим преобразованием.

**Пациенты (16.4% в группе соторасиба, 5.2% в группе доцетаксела) были пролечены после прогрессирования

ИТТ, совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; KRAS, Вирус крысиной саркомы Кирстен; HR, отношение рисков; ИТ, иммунотерапия; ОВ, общая выживаемость; TTR, время до ответа.

Johnson ML, et al. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Annual Meeting, September 9-13, 2022; Paris, France.

© 2022 Amgen. All rights reserved. Amgen and Sotorasib are trademarks of Amgen.

Профиль безопасности: соторасиб vs доцетаксел

	Соторасиб 960 мг перорально 1 раз в день (N = 169)	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в 1 раз в 3 недели (N = 151)
НЯВЛ, n (%)	166 (98.2)	148 (98.0)
Степень ≥3	121 (71.6)	91 (60.3)
НЯСЛ, n (%)	119 (70.4)	130 (86.1)
Степень ≥3	56 (33.1)	61 (40.4)
Серьезные НЯ	18 (10.7)	34 (22.5)
Приведшие к пропуску дозы*	60 (35.5)	23 (15.2)
Повлекшие снижение дозы†	26 (15.4)	40 (26.5)
Приведшие к прерыванию лечения‡	16 (9.5)	17 (11.3)
Фатальные НЯСЛ§, n (%)	1 (0.6)	2 (1.3)
Продолжительность лечения, недели, медиана (размах)	20 (0.4, 101)	12 (3, 101)

Соторасиб хорошо переносился с более низкой частотой НЯ ≥3 степени тяжести и серьезных НЯСЛ по сравнению с доцетакселом

*Для соторасиба: диарея (n=22), повышение АЛТ (n=9) и АСТ (n=7), для доцетаксела: слабость и пневмония (обои n=3), гиперчувствительность и миалгия (обои n=2) были самыми распространенными.

† Для соторасиба: диарея (n=14), повышение АЛТ (n=6) и АСТ (n=3), для доцетаксела: нейтропения (n=7), слабость (n=6), фебрильная нейтропения, периферическая нейропатия и астения (n=4 each) были самыми распространенными.

‡ Для соторасиба: повышение АЛТ (n=6), билирубина в крови (n=4), АСТ и щелочной фосфатазы крови (обои n=2), и лекарственно-индуцированные поражения печени (n=2), для доцетаксела: слабость (n=3) и фебрильная нейтропения (n=2) были самыми распространенными..

§Фатальные НЯСЛ наблюдались у 1 пациента в группе соторасиба (интерстициальная болезнь легких) и 2 пациентов в группе доцетаксела (кишечная непроходимость и полиорганная недостаточность).

АЛТ, аламинотрансфераза; АСТ, аспаратаминотрансфераза; НЯ – нежелательное явление; НЯВЛ, НЯ, возникшее в ходе лечения; НЯСЛ, НЯ, связанное с лечением по оценке исследователя;

Исследование 3 фазы: наиболее частые TRAE *

	Соторасиб (перорально, 960 мг, 1 раз в сутки) (N = 169)		Доцетаксел (в/в, 75 мг/м ² К3Н) (N = 151)	
	Любой степени, n (%)	≥ 3 степени, n (%)	Любой степени, n (%)	≥ 3 степени, n (%)
TRAE	119 (70,4)	56 (33,1)	130 (86,1)	61 (40,4)
Диарея	57 (33,7)	20 (11,8)	28 (18,5)	3 (2,0)
Утомляемость	11 (6,5)	1 (0,6)	38 (25,2)	9 (6,0)
Алопеция	2 (1,2)	0	31 (20,5)	0
Тошнота	24 (14,2)	2 (1,2)	30 (19,9)	1 (0,7)
Анемия	5 (3,0)	1 (0,6)	27 (17,9)	5 (3,3)
Повышение АЛТ	17 (10,1)	13 (7,7)	0	0
Повышение АСТ	17 (10,1)	9 (5,3)	0	0
Нейтропения	2 (1,2)	0	15 (9,9)	13 (8,6)
Фебрильная нейтропения	0	0	8 (5,3)	8 (5,3)

Наиболее частыми TRAE ≥ 3 степени в группе соторасиба являлись диарея и повышение печеночных ферментов, в группе доцетаксела - нейтропения, утомляемость и фебрильная нейтропения

*Частота в группе: TRAE любой степени > 15%; TRAE ≥ 3 степени > 5%.

АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспаратаминотрансфераза; В/в - внутривенно; TRAE - связанное с терапией НЯ согласно оценке исследователя. Johnson ML, et al. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Annual Meeting, September 9-13, 2022; Paris, France. Abstract #5812

ВЫВОДЫ

- Соторасиб – первый в своем классе ингибитор KRAS^{G12C}, продемонстрировал достоверное и значительное улучшение первичной конечной точки – ВБП по сравнению с доцетакселом (медиана 5.6 vs 4.5 мес., HR=0.66, $P = 0.002$) у предлеченных пациентов с НМРЛ и мутацией KRAS G12C:
 - Частота 12-месячной ВБП составила 24.8% на соторасибе по сравнению с 10.1% доцетакселом
 - Преимущество в ВБП было одинаковым во всех подгруппах.
- ЧОО, DCR, TTR, и DOR были лучше для соторасиба по сравнению с доцетакселом
- Нет разницы в ОБ, хотя исследование не было достаточным для выявления статистической разницы, кроме того, в исследовании был допущен кроссовер.
- Соторасиб хорошо переносился с меньшим количеством НЯ >3 степени, чем доцетаксел.
- Клинически значимые результаты, о которых сообщили пациенты, были лучше для соторасиба по сравнению с доцетакселом.
- Эти результаты подтверждают ценность соторасиба как важного варианта лечения в этой ситуации и подчеркивают значение NGS-тестирования на KRAS G12C.

DCR, disease control rate; DOR, duration of response; HR, hazard ratio; KRAS, Kirsten rat sarcoma virus; NGS, next generation sequencing; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TRAE, treatment-related adverse events, TTR, time to response.

Johnson ML, et al. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Annual Meeting, September 9-13, 2022; Paris, France.