

## Phase-III-Studie: Längeres progressionsfreies Überleben mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit KRAS-G12C-Mutation

**Datum:** 15.01.2024

**Original Titel:**

Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial

### Kurz & fundiert

- Phase-III-Studie: Sotorasib versus Docetaxel bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, KRAS-G12C-Mutation und Progression nach einer platinbasierten Chemotherapie
- Signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel
- Weniger unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel

**MedWiss - In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotorasib mit Docetaxel bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und KRAS-G12C-Mutation verglichen. Bei den Teilnehmern war die Krankheit bereits nach einer platinbasierten Chemotherapie wieder vorangeschritten. Die Studie zeigte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit dem KRAS-G12C-Inhibitor Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel. Das Medikament wurde zudem besser vertragen. So traten mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel weniger unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher auf.**

---

Das Medikament Sotorasib ist seit Januar 2022 für die Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs für Patienten mit KRAS-G12C-Mutation zugelassen. Eine Mutation des KRAS-Gens liegt bei ca. 25 % aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome vor. Dieses kodiert für das KRAS-Protein, das als eine Art An-/Aus-Schalter auf der Oberfläche von Zellen funktioniert. Über diesen Schalter werden Signalwege reguliert, die z. B. die Verbreitung von Wachstumsfaktoren initiieren. Eine Mutation des Gens kann dazu führen, dass fehlerhafte KRAS-Proteine produziert werden, die eine dauerhafte Anschaltung der regulierten Signalwege bewirken. Dies beeinflusst das Wachstum und die Differenzierung von Zellen, was die KRAS- Mutation zu einem wichtigen Treiber für Tumorwachstum macht. Sotorasib hemmt das KRAS-Protein und wirkt dem Tumorwachstum so entgegen und fördert den natürlichen Zelltod der kanzerogenen Zellen.

In einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotorasib mit einer

Chemotherapie bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und KRAS-G12C-Mutation verglichen. Für die Studie wurden 345 Patienten randomisiert aufgeteilt, bei denen die Krankheit bereits nach einer platinbasierten Chemotherapie wieder vorangeschritten war. Die Teilnehmer erhielten entweder Sotorasib (960 mg täglich) oder Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen).

### **Längeres progressionsfreies Überleben mit Sotorasib**

Nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 17,7 Monaten war das progressionsfreie Überleben mit Sotorasib im Vergleich zu Docetaxel signifikant länger:

- Medianes progressionsfreies Überleben:
  - Sotorasib: 5,6 Monate; 95 % Konfidenzintervall, KI: 4,3 - 7,8
  - Docetaxel: 4,5 Monate; 95 % KI: 3,0 - 5,7
  - Hazard Ratio (HR): 0,66; 95 % KI: 0,51 - 0,86; p = 0,0017

### **Weniger unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher mit Sotorasib**

Bezüglich der Sicherheit von Sotorasib zeigte die Studie, dass das Medikament besser toleriert wurde als die Chemotherapie mit Docetaxel. Mit Sotorasib traten weniger unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher auf:

- Unerwünschte Ereignisse Grad 3: Sotorasib: 33 % versus Docetaxel: 30 %
- Schwere unerwünschte Ereignisse: Sotorasib: 11 % versus Docetaxel: 23 %

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Grades 3 oder höher mit Sotorasib waren Diarrhö (12 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase- (8 %) und Aspartat-Aminotransferase-Werte (5 %). Bei der Behandlung mit Docetaxel waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 oder höher Neutropenie (9 %), Müdigkeit (6 %) und febrile Neutropenie (5 %).

Die Autoren schlussfolgerten, dass Sotorasib bei bereits vorbehandelten Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und KRAS-G12C-Mutation ein längeres progressionsfreies Überleben bewirke und eine bessere Verträglichkeit zeige als Docetaxel.

#### **Referenzen:**

de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, Wolf J, Schuler M, Lena H, Skoulidis F, Yoneshima Y, Kim SW, Linardou H, Novello S, van der Wekken AJ, Chen Y, Peters S, Felip E, Solomon BJ, Ramalingam SS, Doms C, Lindsay CR, Ferreira CG, Blais N, Obiozor CC, Wang Y, Mehta B, Varrieur T, Ngarmchamnanrith G, Stollenwerk B, Waterhouse D, Paz-Ares L; CodeBreaK 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS<sup>G12C</sup> mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):733-746. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0 . Epub 2023 Feb 7. PMID: 36764316 .