

RESULTATEN CODEBREAK 200-STUDIE BEOORDEELD

Sotorasib als tweede- of hogere lijnsbehandeling van het irresectabel of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met een KRAS-G12C-mutatie

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna 13.000 patiënten de diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld.¹

Bij diagnose komt meer dan 40 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een curatieve behandeling.

Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief zijn behandeld in de loop van de tijd afstands-metastasen.²

Voor de meeste patiënten met een gemetastaseerd NSCLC is de standaard eerstelijnsbehandeling chemo-immunotherapie of immunotherapie afhankelijk van PD-L1-expressie en mutatiestatus. Bij progressie is de vervolgbehandeling tweede-lijns chemotherapie met bijvoorbeeld docetaxel,³ met een mediane overleving van 7 maanden.

Een activerende mutatie in het Kirsten Rat Sarcoma-oncogeen (KRAS) is de meest voorkomende drivermutatie in niet-plaveiselcel-NSCLC (39 procent van alle gevallen). Binnen de KRAS-mutaties is de substitutie van glycine door cysteïne op codon 12 (p.G12C) de meest voorkomende mutatie (1/3 van de KRAS-mutaties) in NSCLC. Deze mutatie komt voor bij 15,5 procent van alle adenocarcinomen van de long.⁴

Sotorasib is een geneesmiddel dat gericht de KRAS-p.G12C-variant remt door een irreversibele binding aan te gaan met het cysteïne-residu in de P2-pocket van KRAS-G12C. Daarmee fixeert sotorasib het eiwit in de inactieve, GDP-gebonden status en wordt de signaaltransductie en groeisignaal voorkomen.

In de hier te bespreken studie wordt het effect van sotorasib vergeleken met docetaxel in tweede en hogere lijnsbehandeling bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC.⁵

De EMA heeft een voorwaardelijke autorisatie gegeven voor sotorasib als monotherapie bij de behandeling van het gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom met een KRAS-G12C-mutatie bij volwassenen, bij progressie op minimaal 1 eerdere lijn systemische therapie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Palliatieve behandeling met sotorasib wordt vergeleken met docetaxel bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een KRAS-G12C-mutatie na progressie op platinumbevattende chemotherapie en immunotherapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland bestaat sinds enkele jaren de standaard eerstelijns palliatieve therapie voor NSCLC-patiënten zonder activerende mutaties uit immunotherapie (monotherapie pembrolizumab) bij patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger en chemo-immunotherapie (pembrolizumab met platinumbevattend doublet) voor patiënten met een PD-L1-expressie van lager dan 50 procent. Na falen van deze behandeling is docetaxel de standaardbehandeling in de tweede lijn bij deze patiëntengroep.

De behandeling in de controlegroep in de studie is hiermee vergelijkbaar met de standaardbehandeling in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De CodeBreak 200-studie is een internationale gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd NSCLC met een KRAS-G12C-mutatie met progressie na ten minste 1 eerdere lijn systeemtherapie, bestaande uit platinumbevattende chemotherapie en een immuuncheck-pointremmer, gecombineerd in 1 lijn of sequentieel gegeven. Bij een contra-indicatie voor 1 van deze middelen konden patiënten in overleg met de studiemonitor eventueel alsnog deelnemen aan de studie. De KRAS-G12C-mutatie moest centraal bevestigd worden met een PCR (Qiagen, Germantown, MD, USA). Overige inclusiecriteria waren een leeftijd boven de 18 jaar, ECOG-performancestatus van 0 of 1, meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 en beschikbaar tumormateriaal om de →

Palliatief (overleving controlegroep ≤ 12 maanden), effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur • winst totale overleving (> 12 weken en HR < 0,7)	progressievrije overleving 17,7 maanden OS 10,6 versus 11,3 maanden HR: 1,01 (95%-BI: 0,77–1,33); p = 0,53		-
ESMO-MCBS-gradering			
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>sotorasibgroep</i> < 1% 33% ? 15% 10%	<i>controlegroep</i> 1% 40% ? 27% 11%	+ +
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	verbetering algehele gezondheidsstatus (6,93), fysiek functioneren (8,78), en kortademigheid (-10,09) ten opzichte van docetaxel		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			+
Bewijskracht	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per cyclus (4 weken) • mediane behandelduur • totale behandelkosten	€ 7672,- 20 weken € 38.360,-		

Resultaten van de CodeBreak 200-studie afgezet tegen PASKWIL2023-criteria voor palliatieve therapie bij mediane overleving in de controlegroep ≤ 12 maanden.

KRAS-G12C-mutatie te bepalen, waarvan het resultaat beschikbaar moest zijn vóór studiedeelname. Patiënten met hersenmetastasen mochten deelnemen indien de hersenmetastasen behandeld, stabiel en asymptomatisch waren, met minstens 4 weken tussen behandeling (bij stereotactische radiotherapie was 2 weken voldoende) en start van de studiebehandeling. Belangrijke exclusiecriteria waren eerdere behandeling met docetaxel (tenzij in neoadjuvante of adjuvante setting en mits geen ziekteprogressie binnen 6 maanden na afronding hiervan), bewezen aanwezigheid van een andere activerende mutatie waarvoor een geregistreerde behandeling is (zoals EGFR-mutatie of ALK-translocatie), gemengde kleincellige en niet-kleincellige histologie, aangetoonde meningitis carcinomatosa en ongecontroleerde pleurale of pericardiale effusie of ascites. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen sotorasib of docetaxel, met stratificatie op het aantal eerdere lijnen behandeling (1 versus 2 versus meer dan 2), etniciteit (Aziatisch versus niet-Aziatisch) en aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee). De studiebehandeling bestond uit sotorasib 960 mg per os 1 keer daags. De standaardbehandeling bestond uit 3-wekelijks intraveneus docetaxel 75 mg/m². De behandeling werd gestaakt bij optreden van progressie, onacceptabele toxiciteit, start van een andere behandeling, intrekken van consent of overlijden. Cross-over na progressie was toegestaan na een amendement in februari 2021.

Responseevaluatie middels CT-thorax, abdomen en pelvis vond elke 5-7 weken plaats tot 48 weken na inclusie, en daarna elke 8-10 weken, volgens centraal beoordeeld RECIST 1.1. Bij inclusie moest een MRI-scan of CT-scan van de hersenen gemaakt worden en bij patiënten met hersenmetastasen werd bij elke evaluatie ook beeldvorming van de hersenen verricht. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS), geblindeerd en centraal beoordeeld (BICR). Secundaire eindpunten waren overleving (OS), responskans (ORR) en patiënt-gerapporteerde uitkomsten (PROMS; EORTC-QLQ-C30 en

QLQ-LC13: verandering van baseline versus week 12 van de behandeling voor kortademigheid, hoest, borstpijn, globale gezondheidsstatus en fysiek functioneren). Daarnaast waren responsduur, percentage ziektecontrole (DCR), tijd tot optreden van respons, veiligheid en farmacokinetiek van sotorasib en zijn belangrijkste metabolieten eindpunten. PFS2, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en progressie op de behandeling volgend op de studiebehandeling, of overlijden, was een exploratief eindpunt.

Voor de geplande primaire analyse waren ongeveer 330 patiënten nodig, met ten minste 230 PFS-events. Hiermee was er 90 procent power om een *hazard ratio* van 0,65 te verkrijgen met een eenzijdige alfa van 0,025. Er was een interim-analyse gepland bij 70 procent van de events van de geplande primaire analyse. Bij deze interim-analyse werd de Lan-DeMets O'Brien-Fleming-alfa-verdeelsleutel gebruikt om het effect op een type 1-fout te minimaliseren. OS en ORR werden hiërarchisch getest na significantie van het primaire eindpunt PFS. Patiënten die hun toestemming voor deelname aan de studie introkken voor start van de eerste behandeling werden *gecensored* vanaf de dag van randomisatie.

Op basis van de klinische meerwaarde van sotorasib in de fase II-studie CodeBreaK 100 en op advies van de FDA was er een amendement (15 februari 2021) op het protocol dat het aantal benodigde patiënten halveerde (van 650 naar 330 patiënten). Hierdoor was de power van de studie alleen voldoende om PFS, maar niet meer om OS, te toetsen. Daarnaast werd cross-over naar sotorasib toegestaan voor patiënten in de docetaxel-groep bij progressie van ziekte.

PFS en OS werden berekend met de Kaplan-Meier-methode. De *hazard ratio's* (en 95%-betrouwbaarheidsintervallen) werden bepaald met behulp van Cox-regressie gestratificeerd voor eerder genoemde stratificatiefactoren. ORR en DCR werden berekend met de Clopper-Pearson-methode. Een *mixed model*-regressie-methode voor herhaalde metingen (MRMM) werd gebruikt om

veranderingen van baseline naar 12 weken in globale gezondheidsstatus, fysiek functioneren en kortademigheid (vier-itemcomposiet-score) aan te tonen.

Tijd tot verslechtering van de PRO-eindpunten werd geanalyseerd middels Cox-regressieanalyses. De analyse van minimaal relevante verandering en het minimaal relevante verschil werd door een externe onafhankelijke groep geanalyseerd.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen juni 2020 en april 2021 werden 616 patiënten gescreend, waarvan 271 (44 procent) niet voldeden aan de inclusiecriteria. Van de 345 gerandomiseerde patiënten werden 171 in de sotorasibgroep en 174 in de controlegroep behandeld. Hiervan ontvingen respectievelijk 169 (99 procent) en 151 (87 procent) patiënten de toegewezen behandeling. De 23 patiënten (13 procent) in de controlegroep die niet met behandeling startten vielen met name uit vanwege intrekken van toestemming. De uitgangskarakteristieken in beide groepen waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 64 jaar, een derde had een ECOG 0, een derde had hersenmetastasen, ongeveer 20 procent had levermetastasen, ongeveer 45 procent had 1 eerdere behandellijn, rond 39 procent twee eerdere behandellijnen en rond 16 procent meer dan 3 eerdere behandellijnen gehad. De verdeling man/vrouw was niet helemaal gelijk (64 procent man in de sotorasibgroep en 55 procent in de controlegroep).

Op het moment van data-cutoff (2 augustus 2022) was de mediane follow-upduur 17,7 maanden (IQR 16,4-20,1). De mediane behandelduur van sotorasib was 19,9 weken (range 0,4-101,3) en van docetaxel 12,0 weken (range 3,0-101,0). Het aantal patiënten dat de toegewezen behandeling op het moment van analyse nog gebruikte was 22 (13 procent) voor sotorasib en 7 (4 procent) voor docetaxel. De mediane PFS was 5,6 maanden (95%-BI: 4,3-7,8 maanden) in de sotorasibgroep en 4,5 maanden (95%-BI: 3,0-5,7) in de controlegroep, met een HR van 0,66 (95%-BI: 0,51-0,86

$p = 0,0017$). Na 1 jaar was 24,8 procent van de patiënten in de sotorasibgroep en 10,1 procent in de controlegroep progressievrij en in leven. Het verschil in PFS werd gezien in alle vooraf gedefinieerde subgroepen zoals ECOG-performance, aantal eerdere lijnen behandeling, PD-L1-expressie en aan- of afwezigheid van hersenmetastasen. De exploratieve mediane PFS2 was 9,6 maanden (95%-BI: 8,1-11,1) voor de sotorasibgroep en 7,6 maanden (6,5-9,9) voor de controlegroep.

De ORR was 28,1 procent (95%-BI: 21,5-35,4) in de sotorasibgroep versus 13,2 procent (8,6-19,2) in de controlegroep, $p < 0,001$. De DCR was 82,5 procent (95%BI: 75,9-87,8) in de sotorasibgroep versus 60,3 procent (52,7-67,7) in de controlegroep. De overleving (OS) was niet verschillend tussen beide groepen (HR: 1,01 [95%-BI: 0,77-1,33]; $p = 0,53$). De mediane OS in de sotorasibgroep was 10,6 maanden (95%-BI: 8,9-14,0) versus 11,3 maanden (95%-BI: 9,0-14,9) in de controlegroep. Na progressie ontvingen 62 patiënten (36 procent) een vervolgbehandeling in de sotorasibgroep versus 73 patiënten (42 procent) in de controlegroep. In de controlegroep werden 59 patiënten (34 procent) behandeld met een KRAS-G12C-remmer, bij 46 (26 procent) met sotorasib. In de sotorasibgroep kregen 36 patiënten (21 procent) chemotherapie als volgende lijn. Bij de 118 patiënten met hersenmetastasen was de tijd tot recidief van CNS-ziekte 15,8 maanden (95%-BI: 9,7-niet behaald) in de sotorasibgroep en 10,5 maanden (5,8-niet behaald) in de controlegroep (HR: 0,52 [95%-BI: 0,26-1,03]) met een eenzijdige p -waarde van 0,045 (niet statistisch significant).

Graad 3 en hogere behandelgerelateerde toxiciteit kwam voor bij 56 patiënten (33 procent) in de sotorasibgroep en bij 61 patiënten (40 procent) in de controlegroep. In de sotorasibgroep was de meest voorkomende bijwerking van graad 3 of hoger diarree (12 procent), stijging alanine aminotransferase (ALAT) (8 procent) en stijging aspartate aminotransferase (ASAT) (5 procent). In de controlegroep waren de meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger neutropenie (12 procent), →

vermoeidheid (6 procent) en febrile neutropenie (5 procent). Tijdens de studiebehandeling overleden 37 patiënten (22 procent) in de sotorasibgroep en 18 (12 procent) in de controlegroep. Fatale behandelingsgerelateerde toxiciteit werd gerapporteerd bij 1 patiënt in de sotorasibgroep (interstitiële longziekte) en twee patiënten in de controlegroep (ileus en multi-orgaanfalen). In de sotorasibgroep waren er 60 patiënten (36 procent) met dosisinterrupties, 26 patiënten (15 procent) met dosisreducties en was bij 16 patiënten (10 procent) staken van medicatie noodzakelijk. Bij de controlegroep waren er bij 23 patiënten (15 procent) dosisinterrupties, 40 patiënten (27 procent) met dosisreducties, en 17 patiënten (11 procent) stakten de medicatie. De PROMs werden door 95 procent van de patiënten van baseline tot aan ten minste cyclus 30 dag 1 ingevuld. Sotorasib liet een klinisch relevant verschil zien ten opzichte van docetaxel, in het vertragen van de tijd tot achteruitgang van de globale gezondheidsstatus (HR: 0,69 [95%-BI: 0,53–0,91]), fysiek functioneren (0,69 [0,53–0,92]), en de aan longkanker gerelateerde klachten kortademigheid (0,63 [95%-BI: 0,48–0,83]) en hoest (0,55 [0,38–0,80]).

Verandering van baseline naar week 12 van de algehele gezondheidsstatus (gemiddeld verschil tussen de groepen in verandering sinds baseline (6,93), fysiek functioneren (8,78), en kortademigheid (-10,09) waren allen ten faveure van sotorasib (descriptief $p < 0,0001$). Van baseline tot week 12 rapporteerden patiënten in de sotorasibgroep een verbetering in hoestklachten ten opzichte van patiënten in de controlegroep (odds ratio 3,21 [95%-BI: 1,55–6,65]; descriptief $p = 0,0016$). Er werd geen verschil tussen beide groepen gevonden wat betreft thoracale pijn.

5. Discussie

In de CodeBreaK 200-studie werd een statistisch significant PFS-verschil van 1,1 maand gevonden in de groep behandeld met sotorasib ten opzichte van docetaxel bij patiënten met een NSCLC met een KRAS-G12C-mutatie met een HR: 0,66 (5,6 versus 4,5

maanden, 95%-BI: 0,51–0,86, $p = 0,0017$). De toename van PFS was consistent in geprespecificeerde subgroepen, waaronder patiënten met hersenmetastasen. De overleving was niet beter in de sotorasibgroep dan in de docetaxelgroep (HR: 1,01 [95%-BI: 0,77–1,33]). Door een laat amendement in de studie (februari 2021) op basis van aanbevelingen van de FDA werd én het aantal deelnemers gehalveerd én kwam er de mogelijkheid tot cross-over naar sotorasib voor de met docetaxel behandelde patiënten. Hierdoor was de studie niet meer gepowered voor OS. De OS in de controlegroep was wel beter dan in historische cohorten (mediaan 7,5 maand OS),⁶ terwijl de OS voor sotorasib juist wat lager was dan in de eenarmige fase II-studie (12,5 maanden, CodeBreaK 100).⁷ Daarnaast kent de studie een hoge uitval van met name de docetaxel waarbij 21 (12 procent) patiënten al in de eerste twee weken van de studie uitvielen. Ook het aantal patiënten dat de eerste zes maanden gecensoreerd is, was veel hoger in de controlegroep (geschat 33 procent) dan in de sotorasibgroep (geschat 16 procent), doordat patiënten in de studie stopten voordat responsevaluatie had plaatsgevonden. De hoge initiële en vervolgens ook gecensoreerde uitval leiden mogelijk tot *informative censoring bias*, oftewel het fenomeen dat de reden dat patiënten gecensoreerd zijn niet *at random* verdeeld is tussen de beide groep: de patiënten in de controlegroep die gecensoreerd zijn, hebben waarschijnlijk andere kenmerken dan degenen die de behandeling met docetaxel wel conform protocol ondergingen. Dit tast de kwaliteit van de studie aan (bijvoorbeeld met betrekking tot de PROMs maar ook PFS omdat beide groepen niet meer gebalanceerd zijn). De (door FDA opgelegde) onmogelijkheid de studie te evalueren op OS (door halveren van de studiepopulatie en cross-over te adviseren), de hoge uitval in de controlegroep en de mogelijke *informative censoring bias* in de studie, leidt tot belangrijk kwaliteitsverlies van de data van de studie.⁸ De door behandeling veroorzaakte toxiciteit is numeriek vergelijkbaar en lijkt gestuurd door verschil in werking. Met dosis-

interruptions en dosisaanpassingen (vergelijkbaar tussen de groepen) waren de bijwerkingen hanteerbaar. Het aantal gerapporteerde fatale bijwerkingen was beduidend hoger voor sotorasib (22 versus 12 procent), zonder dat daar een duidelijke verklaring voor wordt gegeven. Het aantal medicatiegerelateerde fatale events was echter vergelijkbaar en laag (1 procent) voor beide groepen. Numeriek overleden er meer patiënten in de sotorasibgroep (109 [63,7 procent] versus 94 [54,0 procent]). De kwaliteit-van-levenuitkomsten waren significant verschillend na 12 weken, maar resultaten werden niet getoond voor latere tijdstippen. Daarnaast werden alleen de resultaten gerapporteerd voor kortademigheid, hoest en pijn op de borst, terwijl de EORTC QLQ-LC13 ook andere symptomen behelst (zoals last met slikken, verlies van haar, tintelingen in extremiteiten, pijn in arm/schouder, pijn elders in lichaam).

De mediane PFS werd verlengd met 1,1 maanden met een HR van 0,66 en er was geen verbetering van de OS. Deze uitkomsten, bij een mediane overleving in de controlegroep van minder dan 12 maanden, voldoen niet aan de PASKWIL-criteria in de palliatieve setting voor een positieve beoordeling.

6. Kosten

De behandeling met sotorasib per 28 dagen kost 7672 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 1-7-2023).

Bij een mediane behandelduur van 20 weken in de sotorasibgroep komt de prijs per behandeling uit op 38.360 euro. Bij een mediane behandelduur van 12 weken in de docetaxelgroep komt dat neer op 2374 euro voor deze behandeling.

7. Conclusie

In de hier besproken CodeBreaK 200-studie werd een verlenging van de PFS gezien van sotorasib ten opzichte van docetaxel bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd NCSLC met een KRAS-G12C-mutatie (5,6 versus 4,5 maanden, HR: 0,66 [95%-BI: 0,51-0,86]; $p = 0,0017$) na eerdere behandeling met

platinumbevattende chemotherapie en immuuntherapie.

De OS is niet beter in de sotorasibgroep dan in de docetaxelgroep (mediaan 10,6 versus 11,3 maanden; HR: 1,01 [95%-BI: 0,77-1,33]; $p = 0,53$). Hiermee voldoet deze studie niet aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waarin de mediane overleving in de controlegroep 12 maanden of korter is. ←

Referenties

- 1 IKNL 2023 iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie/incidentie.
- 2 Dutch Lung Cancer Audit 2019 dica.nl/dlca
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Docetaxel als tweedelijns chemotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom. *MedOncol* 2003;1:33-4.
- 4 Garcia BNC, van Kempen LC, Kuijpers, Chantal C H J, Schuurung E, Willems SM, van der Wekken, Anthonie J. Prevalence of KRAS p.(G12C) in stage IV NSCLC patients in the Netherlands; a nation-wide retrospective cohort study. *Lung Cancer* 2022;167:1-7.
- 5 de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS(G12C) mutation: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10378):733-46.
- 6 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
- 7 Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med* 2021;384:2371-81.
- 8 Olivier T, Haslam A, Prasad V. Sotorasib in KRAS(G12C) mutated lung cancer: Can we rule out cracking KRAS led to worse overall survival? *Transl Oncol.* 2023;28:101591.