

Sotorasib

en cáncer de pulmón no microcítico *KRAS+*

▼ LUMYKRAS® (Amgen)

Pablo Caballero Portero

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

Resumen

Caballero Portero P. Sotorasib (Lumykras®) en cáncer de pulmón no microcítico *KRAS+*. Panorama Actual Med. 2024; 48(473): 519-525

Sotorasib es un nuevo fármaco antineoplásico cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible y específica del residuo de cisteína presente en la proteína resultante de la mutación *KRAS G12C*. De este modo, sotorasib mantiene a la proteína *KRAS* mutada en un estado inactivo al estabilizar su unión con GDP e impedir la unión con GTP, sin afectar a la actividad de la proteína no mutada (*wild-type*). En base a este mecanismo, sotorasib ha sido autorizado con indicación en el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación *KRAS G12C* y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo.

Su eficacia clínica en una pauta de una dosis diaria por vía oral fue evaluada en un estudio pivotal de fase 1/2 todavía en marcha, de diseño abierto y de un solo grupo en pacientes con CPNM, con el objetivo principal de determinar la tasa de respuesta objetiva (TRO) del fármaco. Se obtuvo una TRO del 37,1 % (34,7 % de respuestas parciales + 2,4 % de respuestas completas), de interés si se considera que, entre los tratamientos de segunda línea disponibles, la TRO más elevada hasta ahora se había conseguido ha sido con pembrolizumab (30 %), 7 puntos inferior a la obtenida con sotorasib. La supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) fueron objetivos secundarios y, si bien los datos disponibles son hasta ahora limitados debido al corto periodo de seguimiento y a la ausencia de un brazo de comparación en el estudio pivotal, se ha estimado una SLP mediana de 6,8 meses y una SG de 12,5 meses.

El perfil de seguridad de sotorasib en la indicación y pauta autorizadas se ha caracterizado en la población de 126 pacientes que recibieron el tratamiento en el estudio pivotal. De ellos, el 99,2 % sufrió algún evento adverso. Los más frecuentes fueron diarrea (51 % de los pacientes), náuseas (31 %), fatiga (25 %), artralgia (21 %) y elevación de transaminasas (AST: 21 %; ALT: 21 %). El 70 % de los eventos reportados se consideraron relacionados con el tratamiento y, de ellos, la mayor parte fueron de intensidad leve-moderada. El 7 % de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la aparición de un evento adverso.

En resumen, sotorasib es la primera terapia dirigida frente al CPNM con mutación *KRAS G12C*, que puede en torno al 12 % del total de casos de CPNM, e inaugura una vía terapéutica en su indicación. Su autorización condicional de comercialización se ha sustentado en los datos de un estudio pivotal de fase 2 y un solo brazo en el que la administración de sotorasib se ha asociado con una TRO del 37 %, superior a la que se obtiene con los tratamientos de segunda línea empleados hasta ahora. A pesar de que los datos relativos a supervivencia son todavía inmaduros y también existe incertidumbre respecto a la seguridad del fármaco a largo plazo, la ausencia de alternativas específicas para los pacientes con esta mutación y la reducida supervivencia asociada al CPNM avanzado o metastásico, situarían actualmente a sotorasib como tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con la mutación *G12C*.

Aspectos fisiopatológicos

El término *cáncer de pulmón* (o carcinoma broncogénico) hace referencia a distintos tipos de tumores provocados por células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar, los cuales se dividen en función del tamaño y la apariencia histopatológica de las células malignas. En global, el cáncer de pulmón es el segundo más incidente tras el de mama –con una estimación de más de 32 700 nuevos casos en España en 2024 (SEOM, 2024)– y el más letal en el mundo –responsable del 19 % de todas las muertes por cáncer–; provoca más muertes que los cánceres de mama, colon y próstata juntos. En España, su incidencia (~77 nuevos casos por cada 100 000 habitantes) es mayor que en el conjunto de la Unión Europea (~66 casos por 100 000 habitantes, unos 470 000 casos anuales), donde ha experimentado un descenso de casi el 11 % desde 2012.

En líneas generales, la **causa** predominante del cáncer de pulmón es la **exposición al humo del tabaco** (90 %), en la mayor parte de los casos por tabaquismo activo, aunque también puede contribuir el tabaquismo pasivo. Adicionalmente, se han identificado otros factores que pueden actuar sinérgicamente con el humo del cigarrillo y modificar la prevalencia del cáncer de pulmón, como son los siguientes: i) la dieta, sobre todo si es escasa en frutas y verduras; ii) la actividad física reducida; iii) la exposición ocupacional a elementos como radón, asbesto, humo de chimeneas y cocinas; iv) la exposición continua a las radiaciones ionizantes; v) la contaminación ambiental; vi) ciertos factores relacionados con el huésped, como la susceptibilidad genética, pues existe cierto grado de agregación familiar para el desarrollo de cáncer de pulmón; y vii) la existencia de una neumopatía adquirida como la EPOC o los procesos fibróticos.

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos corresponden a **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Tradicionalmente, la gran mayoría de carcinomas de pulmón se divide en dos tipos principales, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama carcinoma indiferenciado, **cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico** (en adelante, CPM), que representa menos del 20 % de todos los casos de cáncer de pulmón. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al **cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico** (en adelante, CPNM), que supone alrededor del 80-85 % de los casos. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares, conociéndose como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

Tal distinción responde no solo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. El CPM es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces. Por su parte, dentro del CPNM se pueden definir cuatro grandes variantes que acumulan ese alto número de cánceres pulmonares (> 80 %):

- **Carcinoma epidermoide o de células escamosas:** es el más frecuente (alrededor del 25-35 % de todos los cánceres de pulmón) y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios, comenzando cerca de un bronquio central. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco.
- **Adenocarcinoma o carcinoma no escamoso:** representa cerca del 35-40 % de todos los carcinomas

de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suele originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de los casos de adenocarcinomas de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos, también es la forma más frecuente de cáncer de pulmón entre aquellos que nunca han fumado o dejaron de fumar hace varias décadas.

- **Carcinoma de células grandes:** representa un 10-15 % de todas las formas de cáncer de pulmón y son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto.
- **Carcinoma de células gigantes y estrelladas:** supone menos del 1 % de todas las formas de cáncer de pulmón.

Los **factores pronósticos** más importantes en el CPNM serán el **estadio de extensión** y el **tipo histológico**: la afectación linfática y la escasa diferenciación de las células tumorales determinan un peor pronóstico. La supervivencia disminuye progresiva y significativamente con la evolución del tumor, desde una mediana de supervivencia de 59 meses (unos 5 años) para los pacientes diagnosticados en estadio IA (tasa de supervivencia a los 5 años del 49 %) hasta solo 4 meses en los pacientes en estadio IV (tasa de supervivencia a los 5 años del 1 %).

El **diagnóstico** del cáncer de pulmón incluye un estudio morfológico, histológico y molecular; el desarrollo actual de las técnicas genéticas permite identificar mutaciones oncogénicas de gran relevancia. La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón –con independencia del tipo– presenta síntomas en el momento del diagnóstico, debido a que el tumor se encuentra

por lo general en un estadio avanzado de la enfermedad.

Entre las **manifestaciones clínicas** iniciales debidas al crecimiento tumoral, la **tos** –que puede ser seca, aumentar en frecuencia respecto a la situación basal o presentar un cambio en sus características– es el síntoma inicial más frecuente (30–55 %); no obstante, hasta en cerca de un tercio de los casos la hemoptisis (expectoración de sangre) es el único síntoma de presentación (15–30 %), siendo su presencia rara en los pacientes con metástasis pulmonares de neoplasias extratorácicas. La dificultad respiratoria –disnea– aparece en el 10–30 % de los casos y puede deberse a la compresión extrínseca o a la obstrucción tumoral de un bronquio principal o de la tráquea. Entre las manifestaciones por diseminación intratorácica del cáncer de pulmón (cáncer localmente avanzado) destaca el dolor torácico por invasión de las estructuras de la pared torácica (presente al diagnóstico en alrededor del 20 % de los pacientes con cáncer de pulmón, si bien > 50 % de pacientes lo refiere en algún momento de la evolución), y el derrame pleural (8–15 % de los casos), generalmente por la extensión pleural directa del tumor, aunque también puede ser secundario a la obstrucción del drenaje linfático por afectación ganglionar mediastínica.

Actualmente se conocen varias **alteraciones moleculares** con implicación clínica y pronóstica, puesto que se dispone de fármacos específicos para realizar un tratamiento individualizado; por ejemplo, se han descrito marcadores de respuesta al tratamiento específico con inhibidores de tirosina cinasas (TKI, *tirosine kinases inhibitors*). Entre ellos, una de las más importantes y frecuentes es la mutación activadora del gen que codifica

para el **receptor del factor de crecimiento epidérmico** (EGFR), presente en el 10–20 % de los casos de CPNM en pacientes de raza blanca (en asiáticos, esa prevalencia asciende hasta el 30–50 %), seguido por las translocaciones y reordenamientos del gen que codifica la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), identificados en el 2–7 % de pacientes. Los pacientes con mutación del gen EGFR, más común en aquellos tumores de histología no escamosa, presentan un pronóstico significativamente mejor que los que no la tienen.

Por su parte, las mutaciones con efecto activador sobre el protooncogén¹ **KRAS** se encuentran presentes en aproximadamente el 25–30 % de los pacientes con CPNM, siendo las más comunes las que se producen sobre el residuo de glicina en el codón 12 (mutación G12) y, de entre ellas, la más frecuente es la mutación G12C (Johnson *et al.*, 2022), que resulta en la sustitución del aminoácido glicina por cisteína y se encuentra en aproximadamente el 12 % de los pacientes con CPNM. Este protooncogén produce la GTPasa KRAS², miembro de la cascada de señalización RAS/MAPK cuya actividad consiste en la transducción de señales intracelulares relacionadas con la proliferación y el crecimiento celular. De este modo, las mutaciones activantes del gen KRAS producen una actividad hidrolítica exacerbada de KRAS sobre GTP y se asocian al desarrollo de tumores.

Una mutación menos habitual es la del protooncogén MET, que codifica para una tirosina cinasa del mismo nombre que se une al factor de crecimiento del hepatocito (HGF). Está presente mayoritariamente en pacientes ancianos fumadores o con historial de tabaquismo. Dado que la activación tumoral depende de la vía de señalización MET,

los TKI dirigidos específicamente a otros receptores, como EGFR o ALK, presentan una eficacia limitada en estos casos.

El **tratamiento** indicado en los **estadios precoces** (estadios I y II) del CPNM es la **resección quirúrgica**, sin haberse demostrado ningún beneficio significativo con el tratamiento quimioterápico adyuvante. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, la mayoría de pacientes (> 65 %) se encuentran en un estadio avanzado³ (IIIB y IV) y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo. En esos casos el pronóstico continúa siendo deficiente (las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas y casi ningún paciente llega a curarse) y la citología y el perfil molecular del tumor son importantes para decidir el tratamiento –químico y radioterapéutico– de elección. Los tumores en estadios IIIA, caracterizados por presentar afectación ganglionar mediastínica limitada, son en ciertos casos susceptibles de cirugía tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimioterapia (y radioterapia), con lo que se ha mejorado la supervivencia de la resección aislada.

Por tanto, el CPNM localmente avanzado en estadio III (que representa al menos un 20–30 % de todos los nuevos diagnósticos) consiste en una población heterogénea con dos subconjuntos: estadios IIIA y IIIB. En torno a un tercio de los pacientes con enfermedad en estadio IIIA se consideran operables, pero la mayoría de los pacientes con estadio IIIA/B tienen una enfermedad inoperable quirúrgicamente (no resecable), aunque sí son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación de intención curativa. La opción inicial suele consistir en un esquema de 2–4

1 Los protooncogenes son genes que intervienen en el crecimiento celular. Sin embargo, determinadas mutaciones pueden producir en estos una actividad aberrante, convirtiéndolos en oncogenes relacionados con el desarrollo de cáncer.

2 KRAS es una de las isoformas de la proteína RAS (*Kirsten RA*t *Sarcama*), junto con NRAS y HRAS. De entre ellas, KRAS es la isoforma más frecuentemente hallada en pacientes con cáncer.

3 Cada vez son más numerosos los estudios que incluyen a determinados pacientes en estadio IIIB o IV (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio químico y radioterápico o quimioterápico solo, pues en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser resecables quirúrgicamente.

4 La introducción en terapéutica de los complejos de platino supuso un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes: ofrecen tasas de respuesta objetiva (TRO) del 15–35 %, con medianas de 3–6 meses para la SLP y de 8–12 meses para la SG.

ciclos de doblete a base de complejos con platino⁴ (cisplatino, carboplatino u oxaliplatino) y radioterapia con 60 Gy de dosis total de radiación administrada en fracciones de 1,8-2 Gy/diario distribuida en 30-33 sesiones; tal régimen se ha mantenido sin cambios durante las últimas 2 décadas. Cuando la quimiorradiación concurrente no es posible, la quimioterapia secuencial seguida de radioterapia definitiva puede ser una alternativa válida. Se ha demostrado clínicamente que otras opciones –como la quimioterapia neoadyuvante de inducción adicional o de consolidación posterior a la quimiorradiación– no mejoran los resultados de SG.

Estas estrategias pueden lograr el control inicial de la enfermedad y, posteriormente, debe hacerse un seguimiento activo para controlar la progresión tumoral. No obstante, una gran mayoría (> 50 %) de los pacientes progresan y desarrollan metástasis a distancia, con frecuencia cerebrales, y hasta el 40 % puede experimentar una recurrencia local. La mediana de SLP en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es de aproximadamente 8 meses y la tasa de supervivencia a 5

años está en torno al 15 %. En caso de progresión, la 2ª línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado puede consistir en monoterapia con taxanos como el paclitaxel y el docetaxel, o con pemetrexed (que aporta TRO < 10 % y medianas de 3 meses para la SLP y de 8 meses para la SG). Los objetivos del abordaje terapéutico del CPNM avanzado no operable serán, pues, el incremento de la supervivencia global (SG), el incremento de la supervivencia libre de progresión (SLP) tumoral, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida.

En cambio, en aquellos pacientes en que se identifican –por técnicas genéticas– mutaciones activadoras de EGFR o ALK, la terapia de primera línea son los inhibidores específicos para cada tipo de tirosina cinasa. Hasta ahora hay varios **inhibidores de tirosina cinasas** (TKI) autorizados en España para tratar el CPNM, tanto dirigidos a ALK (p. ej.: crizotinib o brigatinib) como a EGFR (p. ej.: osimertinib o erlotinib). Sin embargo, estos fármacos muestran una eficacia limitada en pacientes con omisión del exón 14 del gen MET, incluso a pesar de que algunos de ellos, como crizo-

tinib, presentan actividad inhibitoria sobre la tirosina cinasa MET. Para abordar esta laguna, se introdujeron recientemente (2023 en España) dos nuevos inhibidores selectivos del receptor MET –tepotinib y capmatinib–, que permitieron incrementar las TRO hasta aproximadamente el 50-60 % en estos pacientes.

En cambio, hasta la fecha no se ha encontrado disponible ninguna terapia dirigida para el tratamiento de pacientes con la mutación activadora en KRAS y las terapias disponibles ofrecen una pobre respuesta en estos pacientes. En ellos, la primera línea de tratamiento suele consistir en quimioterapia basada en un derivado de platino junto con inmunoterapia dirigida al bloqueo de PD1 o PD-L1 y, en segunda línea, con un taxano, que puede combinarse con un antiangiogénico como bevacizumab. Aun así, la supervivencia global media que permiten alcanzar estos regímenes es, por lo general, inferior a los 12 meses (EMA, 2022).

Acción y mecanismo

Sotorasib es un nuevo agente antineoplásico que actúa mediante la inhibición de la actividad GTPasa de KRAS con la mutación G12C al unirse de manera irreversible y específica al residuo de cisteína presente en la proteína resultante de esta mutación. De este modo, sotorasib mantiene a la proteína KRAS mutada en un estado inactivo al estabilizar su unión con

GDP e impedir la unión con GTP, sin afectar a la actividad de la proteína no mutada (*wild-type*). En base a este mecanismo, sotorasib ha sido autorizado con indicación en el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación KRAS G12C y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo.

La capacidad de sotorasib para unirse de forma covalente al residuo de cisteína de la mutación G12C e inhibir la vía de señalización de MAPK se determinó *in vivo* en modelo murino a partir de xenoinjertos de tumores humanos, con una dosis efectiva de 3 mg/kg, alcanzando la máxima eficacia con dosis de 100 mg/kg, con la cual se observó una regresión tumoral del 62 % (EMA, 2022).

Aspectos moleculares

Desde el punto de vista de su estructura química, sotorasib (**Figura 1**) es el 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-

(1M)-1-[4-metil-2-(propan-2-il)piridin-3-il]-4-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]pirido[2,3-d]pirimi-

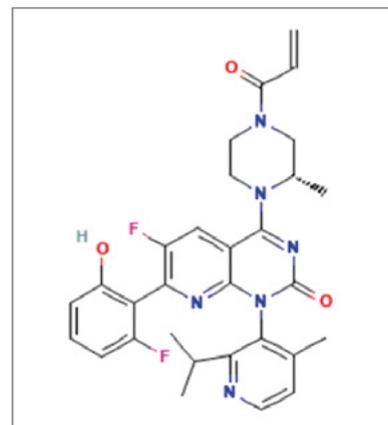
din-2(1H)-ona, y se corresponde con la fórmula molecular C₃₀H₃₀F₂N₆O₃. Cuenta con un peso molecular de 560,6 g/mol.

La molécula de sotorasib exhibe este-reoisomería debido a la presencia de dos centros quirales.

En estado puro, sotorasib se presenta como un polvo blanco, blanquecino a amarillento o marrón claro ligeramente higroscópico. Su solubilidad en agua es máxima a pH de 1,2, es muy ligeramente soluble a pH 3,6 y prácticamente insoluble en el rango de pH entre 4,6 y 6,8. Se puede considerar como un compuesto de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Durante el desarrollo experimental de la molécula de sotorasib, se pudo evidenciar mediante cristalografía de rayos X la capacidad para unirse de manera covalente a la cisteína 12 (C12) presente en la mutación G12C a través de la porción acrilamídica de sotorasib, que queda estabilizado en un bolsillo denominado *switch-II* mediante interacciones con residuos de glicina (Q99), tirosina (Y96) e histidina (H95) (Lanman *et al.*, 2020).

Figura 1. Estructura química de sotorasib.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de sotorasib en la indicación autorizada han sido examinadas en un estudio pivotal de fase 1/2 todavía en marcha, de diseño abierto y de un solo grupo, en el que se enroló a pacientes con tumores sólidos en estado avanzado o metastásico, tales como CPNM, y mutación KRAS G12C. La parte de fase 1 del ensayo consistió en un estudio de escalado y expansión de dosis (en la cual se estableció una dosis recomendada para la fase 2 de 960 mg una vez al día por vía oral), mientras que la parte de fase 2 se llevó a cabo con el objetivo principal de evaluar la tasa de respuesta objetiva (TRO) de acuerdo a criterios RECIST 1.1 con el uso de sotorasib en monoterapia. La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) se incluyeron entre los objetivos secundarios.

El estudio incluyó a pacientes oncológicos con buen estado de salud general (ECOG \leq 1) y diagnóstico molecular confirmado de tumores avanzados o metastásicos de diversa histología con la mutación KRAS G12C, que hubieran progresado tras haber recibido inmunoterapia an-

ti-PD1 o anti-PD-L1 y/o un régimen de quimioterapia que incluyera un derivado de platino⁵. La cohorte de pacientes con CPNM estuvo compuesta por 126 individuos, con equilibrio por sexos, una edad media de 62,9 años y una mayoría de raza blanca (82 %). Estos pacientes habían recibido una mediana de 2 tratamientos previos (no más de 3) y presentaban de forma casi unánime enfermedad en estadio IV (96 %).

De acuerdo a los resultados hechos públicos (Skoulidis *et al.*, 2021) con datos hasta la fecha de corte de 1 de diciembre de 2020, la TRO fue del 37,1 % (IC_{95%} 28,6-46,3), con un 2,4 % de respuestas completas y un 34,7 % de respuestas parciales. Por subgrupos, se observó una TRO mayor en pacientes de 65 o más años (44,1 % vs. 30,8 % en más jóvenes) y en varones (43,5 % vs. 30,6 % en mujeres). Entre los pacientes respondedores, tras un seguimiento mediano de 15,3 meses, se verificó una duración mediana de la respuesta (objetivo secundario) de 11,1 meses. Adicionalmente, con un seguimiento mediano de 12,2 meses, se estimó una SG de 12,5 meses (IC_{95%} 10,0-no alcanza-

da) y, con un seguimiento mediano de 11,0 meses, se determinó una mediana de SLP de 6,8 meses (IC_{95%} 5,1-8,2).

El perfil de **seguridad** de sotorasib en la indicación de CPNM ha sido caracterizado en la población de 126 pacientes que recibieron el tratamiento en el estudio pivotal⁶. De ellos, el 99,2 % sufrió algún evento adverso (69,8 % relacionados con el tratamiento), que en el 7,1 % de los pacientes conllevaron la discontinuación del fármaco. Los eventos más frecuentes fueron diarrea (50,8 %), náuseas (31,0 %), fatiga (25,4 %), artralgia (21,4 %) y elevación de transaminasas (AST: 21,4 %; ALT: 20,6 %). Se reportaron eventos de grado 5 con resultado de fallecimiento en 20 pacientes (15,9 %), de los cuales ninguno se consideró relacionado con el tratamiento. Entre los eventos de grado 3 relacionados con el tratamiento destacaron por su frecuencia la elevación de transaminasas (\approx 6 %) y la diarrea (4,0 %), mientras que se registraron 2 eventos de grado 4 en un único paciente (neumonitis y disnea).

5 En caso de que se hubiera detectado además otra mutación susceptible de ser tratada con terapia dirigida (por ejemplo, en EGFR o ALK), los pacientes también debían haber recibido tratamiento específico frente a ella.

6 Los datos de seguridad disponibles en pacientes con otros tipos de cáncer son indicativos de un perfil de eventos adversos similar, si bien su incidencia fue ligeramente superior en los pacientes con CPNM (98,5 % vs. 96,4 %).

Aspectos innovadores

Sotorasib es un nuevo fármaco anti-neoplásico cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la actividad GTPasa de KRAS con la mutación G12C al unirse de manera irreversible y específica al residuo de cisteína presente en la proteína resultante de esta mutación. De este modo, sotorasib mantiene a la proteína KRAS mutada en un estado inactivo al estabilizar su unión con GDP e impedir la unión con GTP, sin afectar a la actividad de la proteína no mutada (*wild-type*). En base a este mecanismo, sotorasib ha sido autorizado para su uso –en pauta oral diaria– en el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación KRAS G12C y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo.

Esa aprobación condicional –a expensas de que el titular presente datos más exhaustivos derivados de un estudio de fase 3– se ha sustentado en los hallazgos de un estudio pivotal de fase 1/2 todavía en marcha, de diseño abierto y de un solo grupo en pacientes con CPNM, con el objetivo principal de determinar la tasa de respuesta con el fármaco, considerada una variable adecuada por la EMA habida cuenta de que se trata de un estudio de fase 2 (si bien dificulta la extracción de conclusiones respecto al impacto del fármaco en la evolución de la enfermedad, lo que sí se aclararía con datos sólidos de supervivencia global). Se obtuvo una TRO del 37 %, principalmente compuesta por respuestas parciales (35 %; con solo respuestas completas en 3 pacientes), pero que se puede considerar clínicamente relevante teniendo en cuenta la progresión de la enfermedad tras al menos una línea de tratamiento (más de un tercio habían recibido al menos 2) previo en el contexto de patología avanzada y la ausencia de terapias dirigidas alternativas. En este sentido, cabe resaltar que entre los tratamientos de segunda línea disponibles hasta ahora, la TRO más alta

se ha conseguido con pembrolizumab (30 %), 7 puntos inferior a la aquí citada (EMA, 2022).

Aunque se detectaron algunas diferencias en la variable principal al desagregar el análisis por subgrupos, por lo general estos contaron con un número demasiado reducido de pacientes, lo cual, unido al hecho de tratarse de un estudio de un solo brazo, impide extraer conclusiones a este nivel; no obstante, sí se observa una mayor TRO en pacientes mayores de 65 años (44 %) y en varones (44 %), que podrían beneficiarse en mayor medida del tratamiento.

Entre las variables secundarias, los datos relativos a la SG (mediana estimada de 12,5 meses) y SLP (mediana estimada de 6,8 meses), de mayor interés en el contexto de la evaluación clínica de un nuevo tratamiento anti-neoplásico, son hasta ahora limitados debido al corto periodo de seguimiento y a la ausencia de un brazo de comparación en el estudio pivotal. Además, parece que la respuesta anti-tumoral inducida por sotorasib puede superar los 11 meses.

Estamos, pues, ante el primer inhibidor autorizado en la UE de la GTPasa KRAS con la mutación G12C, y no se dispone por el momento de comparaciones directas o indirectas con fármacos del mismo tipo⁷. Pero conviene citar los resultados de un reciente estudio de fase 3, aleatorizado y abierto, en pacientes con CPNM con mutación KRAS G12C que ha comparado la eficacia de sotorasib (n= 171) con docetaxel (n= 174) en segunda línea de tratamiento, demostrando que, tras un seguimiento mediano de casi 18 meses, la SLP es significativamente superior con sotorasib (5,6 meses vs. 4,4 meses; HR: 0,66; p= 0,0017), que reduce el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad en un 34 % en comparación con docetaxel (de Langen *et al.*, 2023).

Desde el punto de vista de la seguridad, la práctica totalidad de pacientes que reciben el nuevo fármaco reporta algún evento adverso (99 %), una amplia proporción relacionados con el tratamiento (70 %), siendo los más frecuentes las alteraciones gastrointestinales (diarrea: 51 %, náuseas: 31 %), la fatiga (25 %), la artralgia (21 %) y la elevación de transaminasas (21 %). No obstante, la mayor parte de ellos fue de intensidad leve-moderada y ningún evento con resultado de fallecimiento se consideró relacionado con el tratamiento. La tasa de discontinuación por eventos adversos (7 %) no es muy elevada en comparación con otros fármacos anticancerígenos. Por tanto, aunque todo apunta a un perfil toxicológico aceptable en su contexto de uso, durante el desarrollo clínico de sotorasib, solo 200 pacientes con CPNM lo han recibido en la dosis autorizada y durante una mediana de exposición en torno a los 6 meses (solo el 10 % de los pacientes fue tratado durante al menos 12 meses), de modo que no se puede concluir todavía respecto a su seguridad a largo plazo.

En resumen, se trata de la primera terapia dirigida frente al CPNM avanzado con mutación KRAS G12C que parece aportar tasas de respuesta superiores a las que hasta ahora se alcanzaban con los tratamientos de segunda línea, aunque de magnitud moderada (casi dos tercios de los pacientes no responden). Los datos de supervivencia son inmaduros y persisten dudas sobre su seguridad a largo plazo, pero la ausencia de alternativas específicas para los pacientes con esta mutación, la reducida supervivencia asociada al CPNM avanzado o metastásico y la ventaja que aporta sotorasib en términos de conveniencia –administración por vía oral– podrían justificar el posicionamiento de sotorasib como tratamiento de elección en segunda línea en pacientes con la mutación G12C, sin ser una opción curativa ni modificar de manera disruptiva la terapéutica estándar.

⁷ Adagrasib presenta el mismo mecanismo de acción que sotorasib y fue autorizado en la UE en enero de 2024, pero todavía no se encuentra comercializado en España.

Valoración

Sotorasib

▼LUMYKRAS® (Amgen)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XX73. OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación KRAS G12C y que hayan progresado tras, al menos, una línea de tratamiento sistémico previo.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Lumykras® (sotorasib). 2024.

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211603001/FT_1211603001.html.

de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401(10378): 733-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.

European Medicines Agency (EMA). Lumykras®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/706135/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lumykras-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Johnson C, Burkhart DL, Haigis KM. Classification of KRAS-Activating Mutations and the Implications for Therapeutic

Intervention. *Cancer Discov*. 2022; 12(4): 913-23. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0035.

Lanman BA, Allen JR, Allen JG, Amegadzie AK, Ashton KS, Booker SK et al. Discovery of a Covalent Inhibitor of KRASG12C (AMG 510) for the Treatment of Solid Tumors. *J Med Chem*. 2020; 63(1): 52-65. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01180.

Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021; 384(25): 2371-81. DOI: 10.1056/NEJMoa2103695.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2024. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf.