LUMYKRAS®
Riassunto Caratteristiche del Prodotto

LUMYKRAS®
(Sotorasib)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LUMYKRAS 120 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di sotorasib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 108 mg di lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di colore giallo, di forma oblunga (7 mm × 16 mm), con "AMG" inciso su un lato e "120" inciso sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LUMYKRAS in monoterapia è indicato per il trattamento di adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) in stadio avanzato, con mutazione *KRAS G12C* e in progressione dopo almeno una precedente linea di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con LUMYKRAS deve essere iniziato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Prima dell'inizio della terapia con LUMYKRAS, deve essere confermata la presenza di una mutazione *KRAS G12C* tramite un test convalidato.

Posologia

La dose raccomandata è 960 mg di sotorasib (otto compresse da 120 mg) una volta al giorno, alla stessa ora ogni giorno.

Durata del trattamento

Il trattamento con LUMYKRAS è raccomandato fino alla progressione di malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Dosi saltate o vomito

Se sono trascorse meno di 6 ore dall'orario di assunzione programmato, il paziente deve assumere la dose normalmente. Se sono trascorse più di 6 ore dall'orario di assunzione programmato, il paziente non deve assumere la dose. Il trattamento deve essere continuato come prescritto, nel giorno successivo.

In caso di vomito dopo l'assunzione di LUMYKRAS, il paziente non deve assumere una dose supplementare nello stesso giorno e il trattamento deve essere continuato come prescritto, nel giorno successivo.

Modifiche della dose

Il dosaggio deve essere modificato in base alla tossicità di LUMYKRAS. Le regole per la riduzione della dose descritte nel paragrafo 4.2 si basano su dati clinici. I dati di farmacocinetica (PK) suggeriscono un'esposizione simile a dosi più basse di sotorasib (vedere paragrafo 5.2). I livelli di riduzione della dose sono riassunti nella tabella 1. Le modifiche della dose in caso di reazioni avverse sono indicate nella tabella 2.

In caso di eventi di tossicità, sono ammesse al massimo due riduzioni della dose. LUMYKRAS deve essere interrotto se i pazienti non sono in grado di tollerare la dose minima di 240 mg una volta al giorno.

Tabella 1. Livelli raccomandati di riduzione della dose di sotorasib

Livello di riduzione della dose	Dose
Dose iniziale	960 mg (otto compresse da 120 mg) una volta al giorno
Prima riduzione della dose	480 mg (quattro compresse da 120 mg) una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	240 mg (due compresse da 120 mg) una volta al giorno

Tabella 2. Modifiche raccomandate della dose di sotorasib

Reazione avversa	Gravità[a]	Modifica della dose
Epatotossicità	AST o ALT di grado 2 con sintomi oppure AST o ALT di grado ≥3	Interrompere il trattamento fino al recupero al grado ≤1 o al grado basale Dopo il recupero, riprendere il trattamento al livello successivo di riduzione della dose
	AST o ALT >3 × ULN con bilirubina totale >2 × ULN, in assenza di cause alternative	Interrompere definitivamente il trattamento

Reazione avversa	Gravità[a]	Modifica della dose
Malattia polmonare interstiziale (ILD)/ polmonite	Qualsiasi grado	Interrompere il trattamento in caso di sospetto di ILD/polmonite Interrompere definitivamente il trattamento in caso di conferma di ILD/ polmonite
Nausea, vomito o diarrea persistenti nonostante la terapia di supporto (inclusa terapia antiemetica o antidiarroica)	Grado ≥3	Interrompere il trattamento fino al recupero al grado ≤1 o al grado basale Dopo il recupero, riprendere il trattamento al livello successivo di riduzione della dose
Altra tossicità correlata al medicinale	Grado ≥3	Interrompere il trattamento fino al recupero al grado ≤1 o al grado basale Dopo il recupero, riprendere il trattamento al livello successivo di riduzione della dose

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ULN = limite superiore della norma

[a]Gradi definiti in base ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versione 5.0

Popolazioni speciali

Anziani

I dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di LUMYKRAS in pazienti di età pari e superiore a 75 anni non indicano la necessità di alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. L'uso di LUMYKRAS non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) e severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina, CrCL ≥60 mL/min). LUMYKRAS non è stato studiato in pazienti con compromissione renale moderata o severa (CrCL <60 mL/min). Pertanto, occorre prestare cautela quando si trattano pazienti con compromissione renale moderata, severa e in stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di LUMYKRAS nella popolazione pediatrica per il trattamento del cancro del polmone non a piccole cellule.

Modo di somministrazione

LUMYKRAS è per uso orale.
Le compresse devono essere deglutite intere. Non esistono dati a supporto della somministrazione di LUMYKRAS se le compresse vengono masticate, frantumate o divise, tuttavia le compresse possono essere disperse in acqua (vedere sotto). Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

Somministrazione ai pazienti che hanno difficoltà a deglutire solidi

I pazienti devono disperdere le compresse, senza frantumarle, in 120 mL di acqua non gasata, a temperatura ambiente. Non devono essere usati altri liquidi. I pazienti devono mescolare fino a quando le compresse non sono disperse in pezzi di piccole dimensioni (la compressa non si scioglierà completamente) e bere immediatamente. L'aspetto della miscela può variare da giallo chiaro a giallo brillante. Il contenitore deve essere risciacquato con altri 120 mL d'acqua, che devono essere bevuti immediatamente. Se non vengono bevuti immediatamente, i pazienti devono mescolare nuovamente per assicurare che le compresse siano disperse. La dispersione deve essere eliminata se non viene bevuta entro 2 ore.

Se è necessaria la somministrazione mediante sondino nasogastrico (NG) o sondino per gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), seguire la procedura riportata sopra per la dispersione iniziale e il risciacquo del residuo delle compresse da 120 mg. La sospensione dispersa e il risciacquo devono essere somministrati secondo le istruzioni del produttore del sondino NG o per PEG con appropriati lavaggi con acqua.
Somministrare la dispersione entro 2 ore dalla preparazione, conservata a temperatura ambiente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Epatotossicità

Sotorasib può causare epatotossicità, che può provocare danno epatico da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI) ed epatite. Sotorasib è stato associato ad aumenti transitori di transaminasi sieriche (ALT e AST). Questi aumenti sono migliorati o si sono risolti con la modifica della dose o l'interruzione definitiva del trattamento e non hanno determinato casi di insufficienza epatica o casi letali nel corso di studi clinici. Tra i pazienti nei quali è stata riscontrata epatotossicità, il 38% presentava epatotossicità che ha determinato la riduzione della dose o l'interruzione della dose. Complessivamente, il 26% dei pazienti con epatotossicità ha ricevuto corticosteroidi concomitanti.

I casi di aumento degli enzimi epatici possono essere asintomatici. I pazienti devono essere monitorati per la funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina totale) prima dell'inizio del trattamento con LUMYKRAS, ogni 3 settimane per i primi 3 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese o quando clinicamente indicato, con analisi più frequenti per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi e/o della bilirubina. In base alla gravità delle anomalie degli esami di laboratorio, il trattamento con LUMYKRAS deve essere interrotto fino al recupero al grado ≤1 o al grado basale e la dose deve essere modificata oppure il trattamento deve essere interrotto definitivamente come raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease*, ILD)/ polmonite

Casi di ILD/polmonite si sono verificati in pazienti trattati con LUMYKRAS con pregressa esposizione a immunoterapia o radioterapia (vedere paragrafo 4.8). Monitorare i pazienti per sintomi polmonari di nuova insorgenza o in peggioramento indicativi di ILD/polmonite (ad es. dispnea, tosse, febbre). Sospendere immediatamente il trattamento con LUMYKRAS in pazienti con sospetta ILD/polmonite e interrompere LUMYKRAS definitivamente se non vengono identificate altre possibili cause di ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non ci sono dati sull'efficacia e sicurezza clinica di dosi multiple di LUMYKRAS quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata e severa (Child-Pugh B e C). Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Intolleranza al lattosio

LUMYKRAS contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli studi *in vitro* indicano che sotorasib è metabolizzato dai citocromi P450 (CYP) 2C8, CYP3A4 e CYP3A5 ed è un substrato della glicoproteina-P (gp-P). Sotorasib è risultato essere un induttore *in vitro* di CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Sotorasib è un inibitore *in vitro* di CYP2C8, CYP2D6 e CYP3A. Gli studi *in vitro* indicano che sotorasib è un inibitore del trasportatore di anioni organici umano (OAT)1/3, di OATP1B1, della proteina di resistenza del cancro della mammella (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) e della gp-P.

Effetti di altri medicinali su sotorasib

Agenti per la riduzione dell'acidità gastrica

La co-somministrazione di sotorasib con un PPI (omeprazolo) o un antagonista dei recettori H2 (famotidina) ha determinato una riduzione delle concentrazioni di sotorasib.

A stomaco pieno (pasto con apporto calorico standard e contenuto lipidico moderato), la co-somministrazione di più dosi di omeprazolo con una singola dose da 960 mg di sotorasib ha ridotto la C_{max} di sotorasib del 65% e l'AUC del 57%. La co-somministrazione di una singola dose di famotidina 10 ore prima e 2 ore dopo una singola dose da 960 mg di sotorasib ha ridotto la C_{max} di sotorasib del 35% e l'AUC del 38%.

A digiuno, la co-somministrazione di più dosi di omeprazolo con una singola dose da 960 mg di sotorasib ha ridotto la C_{max} di sotorasib del 57% e l'AUC del 42%. A digiuno, la co-somministrazione di dosi ripetute di omeprazolo con una singola dose da 960 mg di sotorasib e 240 mL di una bevanda acida (cola non dietetica) ha ridotto la C_{max} di sotorasib del 32% e l'AUC del 23%. La rilevanza clinica della ridotta esposizione a sotorasib quando co-somministrato con omeprazolo e cola non è chiara e l'efficacia potrebbe essere ridotta.

Se è necessaria la co-somministrazione di LUMYKRAS con un agente per la riduzione dell'acidità gastrica (come un PPI o un antagonista dei recettori H2), LUMYKRAS deve essere assunto con una bevanda acida (come la cola).

In alternativa, LUMYKRAS deve essere assunto 4 ore prima o 10 ore dopo la somministrazione dell'anti-acido locale.

La co-somministrazione di itraconazolo (un forte inibitore del CYP3A4 e della gp-P) a dosi multiple non ha aumentato le esposizioni a sotorasib in misura clinicamente significativa.

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di LUMYKRAS quando viene co-somministrato con inibitori del CYP3A4.

Forti induttori del CYP3A4

La co-somministrazione di sotorasib con più dosi di un forte induttore del CYP3A4 (rifampicina) ha ridotto la C_{max} di sotorasib del 35% e l'AUC del 51%. La co-somministrazione di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina ed erba di San Giovanni) con LUMYKRAS non è raccomandata perché potrebbe ridurre l'esposizione a sotorasib.

Effetto di sotorasib su altri medicinali

Substrati del CYP3A4

Sotorasib è un induttore moderato del CYP3A4. La co-somministrazione di sotorasib con substrati del CYP3A4 ha determinato una diminuzione delle loro concentrazioni plasmatiche, che potrebbe ridurre l'efficacia di tali substrati.

La co-somministrazione di sotorasib con midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4) ha ridotto la C_{max} di midazolam del 48% e l'AUC del 53%.

Evitare la co-somministrazione di LUMYKRAS e substrati del CYP3A4 con indici terapeutici stretti, inclusi, ma non solo, alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, contraccettivi ormonali, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus. Se non è possibile evitare la co-somministrazione, aggiustare la dose del substrato del CYP3A4 come indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto attuale.

Substrati di CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19

I dati *in vitro* hanno indicato che sotorasib potrebbe avere il potenziale di indurre CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19; la rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Si raccomanda un monitoraggio appropriato quando sotorasib è co-somministrato con medicinali metabolizzati da questi enzimi.

Substrati di CYP2D6

I dati *in vitro* hanno indicato che sotorasib potrebbe avere il potenziale di inibire CYP2D6; la rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Si raccomanda un monitoraggio appropriato quando LUMYKRAS è co-somministrato con substrati di CYP2D6 (ad es. flecainide, propafenone, metoprololo).

Substrati di BCRP

LUMYKRAS è un inibitore debole della BCRP.
La co-somministrazione di LUMYKRAS con un substrato della BCRP ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche del substrato della BCRP, che potrebbe aumentare l'effetto del substrato. La co-somministrazione di LUMYKRAS con rosuvastatina (un substrato della BCRP) ha aumentato la C_{max} della rosuvastatina del 70% e l'AUC del 34%. Quando LUMYKRAS è co-somministrato con un substrato della BCRP, inclusi, ma non solo, lapatinib, metotrexato, mitoxantrone, rosuvastatina e topotecan, monitorare le reazioni avverse causate dal substrato della BCRP e ridurre la dose del substrato della BCRP come indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto attuale.

Effetto di sotorasib sui substrati della gp-P

La co-somministrazione di sotorasib con digossina (un substrato della glicoproteina-P [gp-P]) ha aumentato la C_{max} della digossina di 1,9 volte e l'AUC_{inf} di 1,2 volte rispetto alla digossina da sola. La co-somministrazione di LUMYKRAS con substrati della gp-P con indici terapeutici stretti non è raccomandata. Se non è possibile evitare la co-somministrazione, aggiustare il dosaggio del substrato della gp-P come indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto attuale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare la gravidanza durante il trattamento con LUMYKRAS. Le pazienti in età fertile trattate con LUMYKRAS devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 7 giorni dopo l'ultima dose di LUMYKRAS. LUMYKRAS può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono utilizzare anche un metodo a barriera.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sotorasib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). LUMYKRAS non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le pazienti devono essere informate dei pericoli potenziali per il feto se LUMYKRAS è usato durante la gravidanza oppure se la paziente entra in gravidanza durante il trattamento con LUMYKRAS.

Allattamento

Non è noto se sotorasib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti allattati da donne trattate non può essere escluso. LUMYKRAS non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi clinici per valutare l'effetto di sotorasib sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

LUMYKRAS non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state diarrea (34%), nausea (25%) e stanchezza (21%). Le reazioni avverse severe (grado ≥ 3) più comuni sono state ALT aumentata (5%), AST aumentata (4%) e diarrea (4%). Le reazioni avverse più comuni che hanno determinato l'interruzione definitiva del trattamento sono state ALT aumentata (1%), AST aumentata (1%) e danno epatico da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI) (1%).
Le reazioni avverse più comuni che hanno determinato una modifica della dose sono state ALT aumentata (6%), diarrea (6%), AST aumentata (6%), nausea (3%), fosfatasi alcalina ematica aumentata (3%) e vomito (2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che sono state segnalate durante gli studi clinici su LUMYKRAS sono riportate nella tabella 3 qui di seguito. Le categorie di frequenza sono definite come indicato di seguito: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse Dispnea		ILD/polmonite
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito Stipsi Dolore addominale[a]		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Patologie epatobiliari		Danno epatico da farmaci	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Dolore dorsale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza Piressia		
Esami diagnostici	Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata	Fosfatasi alcalina ematica aumentata Bilirubina ematica aumentata Gamma glutamiltransferasi aumentata	

[a]Il dolore addominale include dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore

All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. La sicurezza di LUMYKRAS è stata valutata in 359 pazienti con tumori solidi e mutazione *KRAS G12C*, trattati con 960 mg per via orale una volta al giorno in monoterapia. La durata mediana dell'esposizione a LUMYKRAS è stata di 4,1 mesi (intervallo: 0,02 - 21).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Enzimi epatici aumentati

Durante gli studi clinici sono stati osservati aumenti transitori delle transaminasi sieriche (vedere paragrafo 4.4). Gli aumenti dell'ALT si sono verificati nel 14% dei soggetti e gli aumenti dell'AST nel 16% dei soggetti, con un tempo mediano all'insorgenza rispettivamente di 8 settimane (intervallo: 1 - 42) e 8 settimane (intervallo: 0 - 42). Gli aumenti dell'ALT hanno determinato interruzione e/o riduzione della dose nel 6,1% dei soggetti e gli aumenti dell'AST hanno determinato interruzione e/o riduzione della dose nel 6,1% dei soggetti.

ILD/polmonite

Negli studi clinici, tra 359 pazienti che hanno ricevuto LUMYKRAS, si è verificata ILD/polmonite nello 0,8% dei pazienti, tutti i casi sono stati di grado 3 o 4 all'insorgenza. Il tempo mediano alla prima insorgenza di ILD/polmonite è stato di 2 settimane (intervallo: 2 - 18 settimane). Il trattamento con LUMYKRAS è stato interrotto per ILD/polmonite nello 0,6% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Anziani

Durante gli studi clinici non sono state osservate differenze complessive nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti anziani (≥65 anni di età) e i pazienti più giovani (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione (Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a un trattamento sintomatico e si dovrà ricorrere a misure di supporto secondo necessità. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di LUMYKRAS.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX73

Meccanismo d'azione

Sotorasib è un inibitore selettivo di *KRAS G12C* (omologo dell'oncogene virale del sarcoma del ratto di Kirsten), che si lega in modo covalente e irreversibile all'unica cisteina di *KRAS G12C*. L'inattivazione di *KRAS G12C* da parte di sotorasib blocca la segnalazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali, inibisce la crescita cellulare e favorisce l'apoptosi in modo selettivo nei tumori che presentano *KRAS G12C*, un driver oncogeno di cancerogenesi.

Efficacia e sicurezza clinica

LUMYKRAS per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC con mutazione KRAS G12C trattato in precedenza (CodeBreaK 100)

L'efficacia di LUMYKRAS è stata valutata in uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto (CodeBreaK 100) nel quale sono stati arruolati pazienti affetti da NSCLC con mutazione *KRAS G12C* localmente avanzato o metastatico, in progressione di malattia dopo la somministrazione di una terapia precedente.

I criteri di idoneità principali comprendevano progressione durante il trattamento con un inibitore di checkpoint immunitario e/o chemioterapia a base di platino e dopo la terapia mirata in caso di identificazione di mutazioni driver oncogene *actionable*, un *performance status* secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (PS ECOG) di 0 o 1 e almeno una lesione misurabile secondo la definizione basata sui criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1).

Per tutti i pazienti era necessario aver identificato prospetticamente l'NSCLC con mutazione *KRAS G12C* nei campioni di tumore, utilizzando un test convalidato (kit Qiagen therascreen® KRAS RGQ PCR) eseguito in un laboratorio centrale. I pazienti con compromissione renale, compromissione epatica e metastasi cerebrali attive sono stati esclusi.
Complessivamente sono stati arruolati 126 pazienti che sono stati trattati con LUMYKRAS 960 mg una volta al giorno in monoterapia fino alla progressione di malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile; 124 pazienti presentavano almeno una lesione misurabile al basale, valutata con un esame centrale indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR) secondo i criteri RECIST v1.1 e sono stati inclusi nell'analisi degli esiti di efficacia correlati alla risposta. La durata mediana del trattamento è stata di 5,5 mesi (intervallo: 0 - 15); il 48% dei pazienti è stato trattato per ≥6 mesi e il 33% dei pazienti è stato trattato per ≥9 mesi. La misura dell'esito di efficacia principale era il tasso di risposta obiettiva (ORR) definito come la percentuale di pazienti che hanno conseguito una risposta completa (*complete response*, CR) o una risposta parziale (*partial response*, PR) in base alla valutazione BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

Altre misure degli esiti di efficacia comprendevano durata della risposta (*duration of response*, DOR), tasso di controllo della malattia (*disease control rate*, DCR) definito come la percentuale di pazienti che hanno conseguito CR, PR e malattia stabile, tempo alla risposta (*time to response*, TTR), sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) e sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS). I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale della popolazione dello studio erano: età mediana 64 anni (intervallo: 37 - 80); 50% di sesso femminile; 82% di etnia bianca, 15% di etnia asiatica, 2% di etnia nera; 70% con PS ECOG 1; 96% con malattia in stadio IV; 99% con istologia non squamosa; 81% di ex fumatori, 12% di fumatori attuali, 5% di non fumatori. Tutti i pazienti erano stati trattati con almeno 1 linea di terapia sistemica precedente per l'NSCLC metastatico; il 43% era stato trattato con solo 1 linea di terapia precedente, il 35% era stato trattato con 2 linee di terapia precedenti, il 22% era stato trattato con 3 linee di terapia precedenti, il 91% era stato precedentemente trattato con immunoterapia anti-PD-1/PD-L1, il 90% era stato precedentemente trattato con chemioterapia a base di platino, l'81% era stato trattato sia con chemioterapia a base di platino sia con anti-PD-1/PD-L1.

Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio CodeBreaK 100 per i pazienti affetti da NSCLC con mutazione *KRAS G12C*

Parametri di efficacia	LUMYKRAS N = 124
ORR, % (IC al 95%)[a,c]	37,1 (28,6 - 46,2)
Risposta completa (CR), %	2,4
Risposta parziale (PR), %	34,7
DOR[a,d]	
Numero di responder	46
Mediana[b], mesi (intervallo)	11,1 (6,9 - 15,0)
Censorizzati, %	39,0
Pazienti con durata ≥6 mesi, %	63,0

DOR = durata della risposta; IC = intervallo di confidenza; ORR = tasso di risposta obiettiva
[a]Esito di efficacia correlato alla risposta
[b]Stimata utilizzando il metodo Kaplan-Meier
[c]Sulla base dell'analisi dei dati all'1 dicembre 2020
[d]Sulla base dell'analisi dei dati al 20 giugno 2021

Le sedi di metastasi extra-toraciche note comprendevano per il 48% le ossa, il 21% il cervello e per il 21% il fegato. I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 4.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con LUMYKRAS in tutti i sotto-gruppi della popolazione pediatrica per NSCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di sotorasib non è stata studiata nella specie umana. A seguito di una somministrazione orale di una singola dose, sotorasib è stato assorbito con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione di picco di 1 ora.

Effetto del cibo

A seguito della somministrazione di sotorasib con un pasto ad alto contenuto lipidico ed elevato apporto calorico, non è stato

osservato alcun effetto sulla C_{max} e l'AUC è aumentata del 38% rispetto alla somministrazione a digiuno. Sotorasib può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

La media geometrica del volume di distribuzione apparente dopo 960 mg PO QD per 8 giorni consecutivi di sotorasib era di 211 L (determinata utilizzando un'analisi non compartimentale). *In vitro*, il legame alle proteine plasmatiche di sotorasib era dell'97,6% e *in vitro* sotorasib si legava preferenzialmente all'alfa-1-glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Le vie metaboliche principali di sotorasib erano la coniugazione non enzimatica e il metabolismo ossidativo. Gli studi *in vitro* indicano che sotorasib è metabolizzato dai citocromi P4502C8, CYP3A4 e CYP3A5 ed è un substrato della glicoproteina-P (gp-P). A seguito di una singola somministrazione orale di una dose di sotorasib radioattivo da 720 mg, i metaboliti circolanti primari sono stati un addotto della cisteina (formatosi per idrolisi di un addotto del glutatione) e un metabolita ossidativo formatosi dal clivaggio mediato dal CYP3A della frazione di piperazina acrilamide.
Nessuno di questi metaboliti era farmacologicamente attivo.

Eliminazione

La media geometrica della clearance apparente dopo 960 mg per via orale una volta al giorno per 8 giorni consecutivi di sotorasib è stata di 26,2 L/ora (determinata utilizzando un'analisi non compartimentale). L'emivita media è di 5 ore. Lo steady state è stato raggiunto entro 22 giorni ed è rimasto stabile. Sotorasib viene prevalentemente eliminato nelle feci; circa il 74% della dose viene recuperato nelle feci e il 6% (1% immodificato) viene recuperato nelle urine.

Linearità/non linearità

Sotorasib ha mostrato una farmacocinetica non lineare nell'intervallo di dosi singole e multiple orali studiate tra 180 e 960 mg una volta al giorno in quanto C_{max} e $AUC_{0\text{-}24\ ore}$ sono risultate meno che proporzionali alla dose. I valori medi di C_{max} e $AUC_{0\text{-}24\ ore}$ dopo dosi multiple erano simili per tutti i regimi di dosaggio da 180 mg per via orale una volta al giorno a 960 mg per via orale una volta al giorno.

L'esposizione a sotorasib diminuisce nel tempo dopo il regime di dosaggio di 960 mg per via orale una volta al giorno fino al raggiungimento dello steady state. Le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono state raggiunte entro circa 3 settimane negli studi clinici di fase 1 e fase 2, a tutte le dosi di sotorasib.

Farmacocinetica nelle popolazioni speciali

I risultati iniziali di un'analisi farmacocinetica di popolazione indicano l'assenza di differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di sotorasib in base all'età, al sesso, all'etnia, al peso corporeo, alla linea di terapia, al PS ECOG, all'albumina sierica, alla compromissione renale lieve (CrCL ≥60 mL/min) o alla compromissione epatica lieve (AST o ALT <2,5 × ULN o bilirubina totale <1,5 × ULN). L'effetto della compromissione renale da moderata a severa sulla farmacocinetica di sotorasib non è stato studiato.

Compromissione epatica

Rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale dopo una somministrazione da 960 mg di LUMYKRAS, l'esposizione sistemica media (AUC_{inf}) di sotorasib è diminuita del 25,4% nei soggetti con compromissione moderata (Child-Pugh B) ed è aumentata del 3,6% nei soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C). L'AUC_{inf} non legata di sotorasib è aumentata di 1,8 volte nei soggetti con compromissione epatica moderata e di 6 volte nei pazienti con compromissione epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità

Sotorasib non è risultato mutageno in un test di mutagenicità batterica (Ames). Sotorasib non è risultato genotossico nei test *in vivo* sui micronuclei di ratto e della cometa.

Carcinogenicità

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con sotorasib.

Tossicità riproduttiva

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto e nel coniglio, sotorasib orale non è risultato teratogeno. Nel ratto, non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale fino alla dose massima testata (3,9 volte più elevata dell'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo [*maximum recommended human dose*, MRHD] di 960 mg in base all'area sotto la curva [*area under the curve*, AUC]).

Nel coniglio, sono stati osservati pesi corporei fetali inferiori e una riduzione del numero di metacarpi ossificati nei feti solo al livello di dose massimo testato (2,2 volte più elevato dell'esposizione alla MRHD di 960 mg in base all'AUC), il che è stato associato a effetti sulla madre, quali riduzione dell'aumento del peso corporeo e del consumo di cibo durante la fase di somministrazione. L'ossificazione ridotta, come evidenza di ritardo di crescita associato a peso corporeo fetale ridotto, è stata interpretata come un effetto aspecifico in presenza di tossicità significativa per la madre.

Compromissione della fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità/sullo sviluppo embrionale iniziale con sotorasib. Non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili o femminili negli studi di tossicologia generali effettuati nel cane e nel ratto.

Altri dati di sicurezza non clinici

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

- Tossicità renale osservata negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto.

Valutazione del rischio ambientale

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che sotorasib ha il potenziale di essere molto persistente nell'ambiente (vedere paragrafo 6.6). Non esiste alcun potenziale di bioaccumulo o tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Cellulosa, microcristallina (E460(i))
Lattosio monoidrato
Carbossimetilcellulosa sodica reticolata (E468)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento con film
Alcool polivinilico (E1203)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri liquidi ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.2. Anche le bevande acide (ad es. succhi di frutta) devono essere escluse.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC con retro in foglio di alluminio, contenenti 8 compresse rivestite con film. Confezioni da 240 compresse rivestite con film (1 scatola con 30 blister) e confezione multipla da 720 (3×240) compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE con capsula di chiusura in polipropilene a prova di bambino e sigillo a induzione in foglio di alluminio, contenente 120 compresse rivestite con film.

Confezione da 240 compresse rivestite con film (1 scatola con 2 flaconi). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1603/001

EU/1/21/1603/002

EU/1/21/1603/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 gennaio 2022

Data del rinnovo più recente: 20 novembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2024
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Cod. ITA-510-1123-80001

Lumykras®

Confezione da 240 compresse rivestite con film 120 mg - prezzo al pubblico: € 16.210 Euro
Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-oncologo (RNRL)
Classe Cnn.

AMGEN