

Scheda informativa farmaco: Lumykras (sotorasib) – NSCLC KRAS G12C  
 Data di redazione: 18-06-2024

N. istruttoria	2024-30
Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale *	Lumykras
Principio attivo *	Sotorasib
Indicazione oggetto di valutazione *	Monoterapia 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
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 33/2024 GU Serie Generale n.121 del 25-05-2024
Ditta produttrice	Amgen Europe BV
ATC e descrizione	L01XX73 – Agenti antineoplastici ed immunomodulanti – altri agenti antineoplastici
Formulazione	Compresse rivestite con film
Dosaggio	120 mg
Posologia	960 mg/die, per os fino a progressione o tossicità inaccettabile
Meccanismo di 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. Visto RCP
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	Non valutato ai fini innovatività
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No
Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H
Classificazione ai fini della fornitura *	medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo (RNRL)
Nota AIFA *	No
PT/PHT *	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	120 mg, 240 cpr - € 7.368,00 Si segnala che in Italia verrà commercializzata solamente la confezione con numero AIC 049858018

<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.																																																									
<b>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *</b>	<p style="text-align: center;">Sì</p> <p><b>Criteri di eleggibilità</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• età <math>\geq 18</math> anni;</li> <li>• confermata la presenza di una mutazione KRAS G12C tramite un test convalidato;</li> <li>• progressione di malattia dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino;</li> <li>• utilizzo in linea per malattia avanzata 2+;</li> <li>• ECOG PS 0-2;</li> <li>• Utilizzo in monoterapia</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metastasi cerebrali attive;</li> <li>• altre mutazioni target, diverse da KRAS p.G12C (EGFR, ALK, ROS, BRAF), per le quali sono approvate terapie specifiche;</li> <li>• insufficienza epatica moderata-grave (Child Pugh 2-3)</li> </ul> <p><b>Altro:</b>            Richiesta Farmaco (RF) = 1 ciclo (30 giorni);            RIV obbligatoria ogni 3 cicli</p>																																																									
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</b>	No																																																									
<b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *</b>	<p>Altri farmaci per NSCLC:</p> <table border="1" data-bbox="555 1075 1404 2047"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Setting</th> <th>DDR (n/anno)</th> <th>Centri</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7"><b>Immunoterapia</b></td> <td rowspan="2">atezolizumab</td> <td>avanzato</td> <td>97/2018 94/2022</td> <td rowspan="10">Hub +Spoke con Piano di cura</td> </tr> <tr> <td>precoce (adiuvante)</td> <td>114/2023</td> </tr> <tr> <td>durvalumab</td> <td>avanzato</td> <td>29/2020</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">nivolumab</td> <td rowspan="2">avanzato</td> <td>43/2016 42/2017 53/2022</td> </tr> <tr> <td>pembrolizumab</td> <td>avanzato</td> <td>102/2017 15/2020 5/2021</td> </tr> <tr> <td>ipilimumab</td> <td>avanzato</td> <td>53/2022</td> </tr> <tr> <td>cemiplimab</td> <td>avanzato</td> <td>159/2022</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"><b>anti-ALK</b></td> <td>alectinib</td> <td>avanzato</td> <td>106/2018</td> </tr> <tr> <td>brigatinib</td> <td>avanzato</td> <td>134/2020 4/2021</td> </tr> <tr> <td>ceritinib</td> <td>avanzato</td> <td>102/2017 18/2020</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">crizotinib</td> <td rowspan="2">avanzato</td> <td>118/2015 42/2017 84/2018</td> </tr> <tr> <td>lorlatinib</td> <td>avanzato</td> <td>88/2021 189/2023</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>anti-ROS1</b></td> <td>entrectinib</td> <td>avanzato</td> <td>122/2021</td> </tr> <tr> <td>crizotinib</td> <td>avanzato</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>MET-ex14</b></td> <td>capmatinib</td> <td>avanzato</td> <td>75/2023</td> </tr> </tbody> </table>						Setting	DDR (n/anno)	Centri	<b>Immunoterapia</b>	atezolizumab	avanzato	97/2018 94/2022	Hub +Spoke con Piano di cura	precoce (adiuvante)	114/2023	durvalumab	avanzato	29/2020	nivolumab	avanzato	43/2016 42/2017 53/2022	pembrolizumab	avanzato	102/2017 15/2020 5/2021	ipilimumab	avanzato	53/2022	cemiplimab	avanzato	159/2022	<b>anti-ALK</b>	alectinib	avanzato	106/2018	brigatinib	avanzato	134/2020 4/2021	ceritinib	avanzato	102/2017 18/2020	crizotinib	avanzato	118/2015 42/2017 84/2018	lorlatinib	avanzato	88/2021 189/2023	<b>anti-ROS1</b>	entrectinib	avanzato	122/2021	crizotinib	avanzato		<b>MET-ex14</b>	capmatinib	avanzato	75/2023
		Setting	DDR (n/anno)	Centri																																																						
<b>Immunoterapia</b>	atezolizumab	avanzato	97/2018 94/2022	Hub +Spoke con Piano di cura																																																						
		precoce (adiuvante)	114/2023																																																							
	durvalumab	avanzato	29/2020																																																							
	nivolumab	avanzato	43/2016 42/2017 53/2022																																																							
			pembrolizumab		avanzato	102/2017 15/2020 5/2021																																																				
	ipilimumab	avanzato	53/2022																																																							
	cemiplimab	avanzato	159/2022																																																							
<b>anti-ALK</b>	alectinib	avanzato	106/2018																																																							
	brigatinib	avanzato	134/2020 4/2021																																																							
	ceritinib	avanzato	102/2017 18/2020																																																							
	crizotinib	avanzato	118/2015 42/2017 84/2018																																																							
			lorlatinib	avanzato	88/2021 189/2023																																																					
<b>anti-ROS1</b>	entrectinib	avanzato	122/2021																																																							
	crizotinib	avanzato																																																								
<b>MET-ex14</b>	capmatinib	avanzato	75/2023																																																							

		tepotinib	avanzato	44/2023									
	<b>anti-RET</b>	pralsetinib	avanzato	16/2023									
	<b>TKi</b>	nintedanib	avanzato	42/2017									
	<b>anti-EGFR</b>	afatinib	avanzato	227/2014	Hub +Spoke								
		osimertinib	avanzato	122/2017 141/2019									
			precoce (adiuvante)	147/2022									
		gefitinib	avanzato	/									
		erlotinib	avanzato	/									
		pemetrexed	avanzato	141/2014									
<b>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b>	Sì, la Rete dei centri per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.03.2017)												
<b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b>	No												
<b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</b>	Sì Tutte le Raccomandazioni pubblicate sono superate												
<b>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</b>	No												
<b>Sintesi degli studi registrativi</b>	<p><b>Efficacia</b>  <b>CodeBreak 200</b>  RCT di fase III in aperto vs docetaxel (dimostrata superiorità PFS)</p> <p>Pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato e non resecabile o metastatico con mutazione KRAS p.G12C confermata attraverso test centrali o documentazione della mutazione KRAS p.G12C attraverso lo studio Amgen 20190294 prima dell'arruolamento</p> <p>Endpoint primario: PFS</p> <p>Principali risultati (follow-up mediano: 17,7 mesi)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sotorasib</th> <th>Docetaxel</th> <th>HR e p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS mediana, mesi</td> <td>5,6</td> <td>4,5</td> <td>HR 0,66 p=0,0017</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sicurezza</b>  Eventi avversi di grado 3+: 33% (sotorasib) vs 40% (docetaxel).  Gli eventi avversi di grado 3+ più comuni con sotorasib sono stati diarrea (n= 20 [12%]), aumento dell'alanina aminotransferasi (n=13 [8%]) e aumento dell'aspartato aminotransferasi (n=9 [ 5%]); quelli più comuni con docetaxel sono stati neutropenia (n=13 [9%]), affaticamento (n=9 [6%]) e neutropenia febbrile (n=8 [5%]).</p> <p><i>Lancet 2023;401(10378):733-746.</i></p>						Sotorasib	Docetaxel	HR e p	PFS mediana, mesi	5,6	4,5	HR 0,66 p=0,0017
	Sotorasib	Docetaxel	HR e p										
PFS mediana, mesi	5,6	4,5	HR 0,66 p=0,0017										
<b>Principali comparatori</b>	Il farmaco è stato confrontato con docetaxel, la terapia tradizionalmente utilizzata in fase avanzata dopo almeno una chemioterapia a base platino. Sotorasib è rimborsato dopo almeno immunoterapia e/o chemioterapia e potrà collocarsi come sotto rappresentato. Docetaxel, potrà comunque essere una opzione in linee successive post chemioterapia.												

<p><b>Place in therapy</b>  <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>Sotorasib è la prima terapia autorizzata e rimborsata specificatamente per NSCLC avanzato con mutazione KRAS G12C. Può essere utilizzata in linee di terapia per malattia avanzata successive alla prima, dopo precedente immunoterapia e/o chemioterapia a base platino.</p> <p>Sotorasib (orale) è superiore a docetaxel (endovena) in termini di PFS e mostra una migliore tollerabilità. Il nuovo farmaco rappresenterà una linea aggiuntiva di terapia.</p> <pre> graph TD     Start[NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione KRAS G12C] --&gt; D1{PD-L1 ≥50%, e/o TPS≥50%}     D1 -- No --&gt; T1[Chemio-Pt +/-Immunoterapia* (1)]     T1 --&gt; S1[Sotorasib]     S1 --&gt; D1_1[Docetaxel]     D1 -- Si --&gt; D2{Progressione durante immunoterapia adiuvante in setting non avanzato?}     D2 -- No --&gt; T2[Immunoterapia* monoterapia (2)]     T2 --&gt; T2_1[Chemio-Pt]     T2 --&gt; T2_2[Sotorasib]     T2_1 --&gt; S1_1[Sotorasib]     S1_1 --&gt; D1_1     T2_2 --&gt; T2_3[Chemio-Pt]     T2_3 --&gt; D1_1     D2 -- Si --&gt; T3[Chemio-Pt]     T3 --&gt; S1_2[Sotorasib]     S1_2 --&gt; D1_1   </pre> <p>§Rimborsato dalla seconda linea avanzata in poi, dopo immunoterapia e/o chemioterapia base platino</p> <p>*se il paziente ha effettuato una precedente terapia adiuvante con anti-PD-L1, non deve aver sviluppato progressione/recidiva/tossicità inaccettabile durante tale terapia; non sono eleggibili pazienti che abbiano ricevuto immunoterapia anti-PD1/PDL1 in setting localmente avanzato o metastatico</p> <p>(1). <b>per NSCLC non-squamoso:</b> nivolumab + ipilimumab + carboplatino per x 2 cicli, poi nivolumab + ipilimumab; oppure pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed x 4 cicli, seguito da mantenimento con pembrolizumab + pemetrexed; <b>per NSCLC squamoso:</b> nivolumab + ipilimumab + chemioterapia (carboplatino + paclitaxel o carboplatino + nabpaclitaxel o carboplatino + gemcitabina) x 2 cicli, seguito nivolumab + ipilimumab; oppure pembrolizumab + chemioterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel) x 4 cicli, seguito da pembrolizumab.</p> <p>(2). Pembrolizumab (se PD-L1 con TPS≥50%) o Cemiplimab (se PD-L1 in ≥50% cellule tumorali) o atezolizumab</p>
<p><b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b>  <b>Legenda:</b> la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p>	<p>Vedi sotto le stime.</p>

