

# Parecer Técnico-Científico

Lumakras® (sotorasibe) no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático

**ORIGIN**  
H E A L T H

**Amgen**

Projeto nº 2.10.1595  
01 de novembro de 2024

# **Lumakras® (sotorasibe) no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático**

---

Parecer técnico-científico: eficácia e segurança

Novembro de 2024

# Parecer Técnico-Científico

**TÍTULO:** Lumakras® (sotorasibe) no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático.

**ÓRGÃO FINANCIADOR:** Amgen.

**AUTORES:** Vanessa Gomes<sup>1</sup>, Leticia Dias<sup>2</sup>, Laura Murta<sup>3</sup>, Renata Leborato Guerra<sup>4</sup>

**REVISORES:** Ana Paula dos Santos da Costa<sup>5</sup>, Gleicy Morales<sup>6</sup>, Gustavo Geraldo<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

<sup>2</sup> Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

<sup>3</sup> Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

<sup>4</sup> Médica, PhD, Post-Doc, MBA em Economia e ATS

<sup>5</sup> Administradora, Gerente de produto, Amgen Brasil

<sup>6</sup> Farmacêutica, Coordenadora de acesso, Amgen Brasil

<sup>7</sup> Dentista, Gerente de acesso estratégico, Amgen Brasil

# Resumo executivo

## Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

**Contexto:** Quando o perfil molecular de mutação do tumor é desconhecido, o tratamento padrão para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático, cujo tratamento com imunoterapia isolada ou combinada não obteve sucesso, é a quimioterapia. Neste contexto, os esquemas terapêuticos comumente empregados incluem o uso de docetaxel associados ou não a agentes antiangiogênicos. A identificação de fatores oncogênicos transformou o cuidado de pacientes com CPCNP, e quando identificadas, devem ser tratadas adequadamente com suas respectivas terapias alvo. Lumakras® (sotorasibe) é um tratamento direcionado para a mutação *KRAS G12C*, indicado para pacientes com CPCNP *KRAS G12C* mutado, localmente avançado ou metastático, que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. Seu uso é recomendado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais com base nos resultados do ensaio clínico de fase III CodeBreak 200, sendo a única terapia-alvo disponível para esse perfil de pacientes no cenário brasileiro.

**Título/pergunta:** Lumakras® (sotorasibe) é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior quando comparado à docetaxel e docetaxel + ramucirumabe?

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** (x) Favor ( ) Incerta ( ) Contra

**População-alvo:** Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

**Tecnologia:** Lumakras® (sotorasibe).

**Comparadores:** Docetaxel e docetaxel + ramucirumabe. Segundo as diretrizes terapêuticas da SBOC e NCCN, pacientes com CPCNP com mutação *KRAS G12C* devem receber sotorasibe como segunda linha de tratamento. Portanto, as alternativas consideradas foram os principais agentes de administração venosa (com incorporação automática) e sem restrição por tipo histológico, recomendados na diretriz para pacientes sem mutação específica (ou desconhecida) que não responderam ao tratamento de primeira linha com imunoterapia combinada à quimioterapia à base de platina.

**Local de utilização da tecnologia:** uso domiciliar.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Revisão sistemática foi conduzida até maio de 2024 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram incluídas duas publicações referentes aos resultados do ensaio clínico randomizado CodeBreak 200 que comparou o sotorasibe ao uso de quimioterapia com docetaxel. Não foram encontrados estudos comparando o sotorasibe ao esquema de docetaxel associado a ramucirumabe. No CodeBreak 200, o uso de sotorasibe levou a resultados significativamente superiores em termos de taxa de resposta global, duração da resposta, taxa de controle da doença e sobrevida livre de progressão, quando comparado ao uso de quimioterapia com docetaxel. Para a sobrevida global não foi observada diferença entre os grupos. No entanto, um desequilíbrio em relação à frequência de tratamento subsequente recebido, assim como o *crossover* para sotorasibe e o uso de outros inibidores de *KRAS G12C* após progressão com docetaxel, podem ter favorecido este grupo e, consequentemente, subestimado a estimativa de efeito. O perfil de segurança

do uso de sotorasibe foi melhor em comparação ao uso de docetaxel. Sotorasibe ainda demonstrou vantagem significativa sobre o docetaxel em várias medidas de qualidade de vida e sintomas proporcionados por eventos adversos e pela própria doença. Embora não haja uma comparação direta entre o uso de sotorasibe e de docetaxel associado ao ramucirumabe para pacientes com CPNPC avançado em segunda linha, os resultados do ensaio clínico que avaliou este esquema terapêutico mostram menores taxas de resposta global e controle da doença, menor mediana de sobrevida livre de progressão e sobrevida global semelhante àquelas reportadas no estudo CodeBreak 200 para sotorasibe. Vale ressaltar que o estudo não avaliou a mutação *KRAS G12C* nos tumores, impossibilitando a análise dos desfechos para essa subpopulação, descrita por ter um pior prognóstico. Além disso, o perfil de toxicidade da combinação de docetaxel e ramucirumabe foi relevante, especialmente quanto a eventos hematológicos totais e em grau  $\geq 3$  e eventos de sangramento.

#### Qualidade da evidência:

Taxa de resposta global	<input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Baixa <input type="radio"/> Muito baixa
SLP	<input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Baixa <input type="radio"/> Muito baixa
SG	<input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Moderada <input checked="" type="radio"/> Baixa <input type="radio"/> Muito baixa
Segurança (EA grau 3-4 relacionado à terapia)	<input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Baixa <input type="radio"/> Muito baixa
QVRS (Estado de Saúde Global – EORTC)	<input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Baixa <input type="radio"/> Muito baixa

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global, QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

**Considerações finais:** Conclui-se que Lumakras® (sotorasibe), como único inibidor potente e altamente seletivo de *KRAS G12C* disponível, se apresenta como uma opção terapêutica eficaz e segura, preservando a qualidade de vida dos pacientes com CPCNP *KRAS G12C* avançado ou metastático, em segunda ou posteriores linhas de tratamento. Isso o torna uma importante alternativa para esses pacientes com prognóstico desfavorável e uma alta necessidade não atendida no sistema de saúde.

# Sumário

Parecer Técnico-Científico .....	3
Resumo executivo .....	4
Sumário .....	6
Lista de siglas e abreviações.....	8
Lista de tabelas.....	9
Lista de figuras .....	10
1. Contexto.....	11
1.1 Objetivo do parecer .....	11
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	12
2.1 Visão geral da doença .....	12
2.2 Epidemiologia .....	13
2.3 Fisiopatologia .....	14
2.4 Diagnóstico e classificação.....	15
2.5 Impacto da doença .....	17
2.6 Tratamento .....	18
2.7 Limitações do tratamento atual .....	21
3. Descrição da tecnologia proposta.....	23
3.1 Ficha Técnica.....	23
3.2 Mecanismo de ação .....	24
3.3 Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde .....	25
4. Evidências científicas.....	27
4.1 Questão do Estudo.....	27
4.1.1 Intervenção.....	27
4.1.2 População .....	27
4.1.3 Comparação.....	28
4.2 Estratégia de busca .....	28
4.2.1 Fontes de dados .....	28
4.2.2 Vocabulário controlado .....	28
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos .....	31
4.4 Seleção e extração .....	31
4.4.1 Avaliação do risco de viés.....	32
4.4.2 Qualidade da evidência .....	32
4.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança) .....	33

4.5.1	Descrição dos estudos selecionados .....	34
4.5.2	Análise da qualidade da evidência .....	40
4.6	Evidências adicionais .....	41
5.	Considerações finais.....	43
6.	Referências bibliográficas .....	46
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....		54
ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....		55
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....		56
ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE .....		57

## Lista de siglas e abreviações

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BPI</b>	<i>Brief Pain Inventory</i>
<b>CADTH</b>	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CP</b>	Câncer de pulmão
<b>CPCNP</b>	Câncer de pulmão de células não pequenas
<b>CTCAE</b>	<i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>DALY</b>	<i>Disability-adjusted life years</i>
<b>DDT</b>	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
<b>EA</b>	Eventos adversos
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>EORTC</b>	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>EQ-5D VAS</b>	Escala Visual Analógica do questionário EuroQoL 5 dimensões
<b>FACT-G</b>	<i>Assessment of Cancer Therapy Tool General form</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>GRADE</b>	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PBS</b>	<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>PET</b>	Tomografia com emissão de prótons
<b>RG</b>	Resposta global
<b>SEER</b>	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLP</b>	Sobrevida livre de progressão
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada



## Lista de tabelas

Tabela 1. Ficha técnica de Lumakras® (sotorasibe). .....	23
Tabela 2. Avaliação por agências de ATS. ....	25
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO. ....	27
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	29
Tabela 5. Estratégias de busca. ....	30
Tabela 6. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo. ....	32
Tabela 7. Publicações incluídas para análise.....	33
Tabela 8. Resumo do ensaio clínico randomizado CodeBreak 200.....	35
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência do ECR CodeBeak 200. ....	41

## Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança. ....	33
Figura 2. Sobrevida livre de progressão do sotorasibe versus docetaxel. ....	37
Figura 3. Avaliação do risco de viés RoB2 Development Group, 2019. ....	55

# 1. Contexto

## 1.1 Objetivo do parecer

Lumakras® (sotorasibe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)

Tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de Lumakras® (sotorasibe) no tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

## **2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia**

### **2.1 Visão geral da doença**

O câncer de pulmão (CP) ou carcinoma broncogênico é uma neoplasia maligna que se origina no parênquima pulmonar, geralmente nas células que revestem as vias aéreas. Existem dois principais tipos, CP de células pequenas e CP de células não pequenas (CPCNP), sendo este último mais comum, com cerca de 80 a 85% dos casos.<sup>(1)</sup> O CPCNP inclui subtipos como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. O carcinoma de células escamosas constitui cerca de 30% dos casos, frequentemente associado ao tabagismo e localizado centralmente no tórax, com crescimento lento e muitas vezes assintomático por anos. O adenocarcinoma, representando de 30-40% dos casos, é mais comum em não fumantes e mulheres, tende a se desenvolver na periferia do pulmão e apresenta maior propensão à metastização. Já os carcinomas de células grandes, são menos comuns (10-15% dos casos), surgem nas áreas periféricas do pulmão e têm maior probabilidade de disseminação comparado ao carcinoma de células escamosas. <sup>(2,3)</sup>

Os principais fatores de risco para o CP são o tabagismo e a exposição passiva ao tabaco, responsáveis por cerca de 85% dos casos. Entretanto, cerca de 15% dos pacientes com a doença nunca fumaram e apresentam mutações de ativação suspeitas. Além de fatores genéticos e história familiar, outros fatores importantes incluem exposições ocupacionais e ambientais a agentes carcinogênicos, como os encontrados na produção de alumínio, processamento de carvão, mineração de hematita, fundições de ferro e aço, exposição a metais (arsênio, cádmio, cromo, berílio, níquel), fibra de amianto, poeiras (sílica, couro e madeira), poluição do ar e radiação (radônio, raios x ou gama). Muitos desses agentes têm efeito sinérgico com o tabagismo. <sup>(4,5)</sup>

Em geral, o CP tende a ter um prognóstico menos favorável em comparação com outros tipos de câncer devido à sua tendência a ser diagnosticado em estágios avançados e à sua agressividade. <sup>(3,6)</sup> Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática ao diagnóstico (estágios III e IV, respectivamente). <sup>(7)</sup> Um estudo global de vigilância de longo prazo da sobrevida do câncer, utilizando dados de registros de câncer baseados na população de diversos países, estimou a taxa de sobrevida em 5 anos, ajustada por idade, para pacientes diagnosticados com CP entre 2010 e 2014. Os resultados

indicaram uma taxa de sobrevida de 8,5% no Brasil, 13,3% no Reino Unido e 21,2% nos Estados Unidos. (8)

O prognóstico do CP pode variar com base em vários fatores, incluindo o estágio da doença no momento do diagnóstico, tipo histológico do câncer, estado geral de saúde do paciente e eficácia do tratamento. (9,10) O CPCNP apresenta prognóstico mais favorável que o tipo histológico de células pequenas e pacientes não tabagistas ou que interrompem o tabagismo após o diagnóstico em estágio inicial apresentam melhor prognóstico, com menor mortalidade geral e risco de recorrência. (11,12)

As diferenças no prognóstico do CP em relação ao estágio da doença são amplamente demonstradas. De acordo com informações do banco SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, a taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes com CPCNP diagnosticados entre 2012 e 2018, foi de 65% para doença localizada, 37% para doença avançada regional e apenas 9% para doença metastática. (12) No Brasil, em um estudo realizado no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com pacientes diagnosticados entre 2000 e 2003, o tempo mediano de sobrevida foi estimado em 17,7 meses para os estágios I/II, 8 meses para o estágio III e 5,5 meses para o estágio IV. (10) Além disso, uma análise retrospectiva de bases de dados do sistema de saúde privado, realizada entre 2011 e 2016, também revelou diferenças marcantes na sobrevida de pacientes com CPCNP em estágios III e IV. A mediana de sobrevida global foi de 11,5 meses para pacientes em estágio III e apenas 6,5 meses para pacientes em estágio IV. (6)

Nos últimos anos, houve avanços significativos no tratamento do CPCNP, incluindo o desenvolvimento de terapias direcionadas para mutações genéticas tratáveis, terapia antiangiogênica e inibidores de *checkpoint* imunológico. Essas abordagens têm demonstrado melhores taxas de sobrevida, especialmente entre pacientes com mutações genéticas tratáveis. (13) No entanto, dentro do contexto brasileiro, ainda existe uma demanda não atendida por opções de tratamento clinicamente aprovadas para os estágios avançados da doença, após a falha do tratamento inicial.

## 2.2 Epidemiologia

Mundialmente, o CP é a principal causa de morte por câncer e a segunda neoplasia mais incidente, representando um total de 2,2 milhões de novos casos, o que equivale a 11,4% de

todos os diagnósticos de câncer em 2020. Entre os homens, é o câncer mais prevalente, com 1,4 milhão novos casos estimados e taxa de incidência de 31,50 casos por 100 mil homens. Entre as mulheres, ocupa a terceira posição com 771 mil novos casos estimados, resultando em uma taxa de incidência de 14,60 por 100 mil mulheres. (14,15)

No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de traqueia, brônquios e pulmão ocupa a quarta posição entre os tipos de câncer mais frequentes, correspondendo ao terceiro tipo mais incidente de câncer entre homens e o quarto entre mulheres. Segundo as estimativas do INCA, são estimados um total de 32.560 casos novos, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, correspondendo a um risco estimado de 15,06/100.000 habitantes. Esses valores são de 18.020 novos casos em homens (17,06/100.000) e 14.540 novos casos em mulheres (13,15/100.000). Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 16.009 óbitos por CP em homens e 12.609 em mulheres. Esses valores corresponderam a um risco estimado de 15,46 mortes para cada 100 mil homens e de 11,65 para cada 100 mil mulheres. (16)

## 2.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia do CP envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos, resultando em crescimento celular descontrolado, invasão tecidual e disseminação metastática. A exposição prolongada a carcinógenos ambientais pode causar danos estruturais e funcionais na molécula de DNA celular, interferindo na sua replicação e transcrição, potencialmente levando a mutações genéticas e modificações epigenéticas. Essas alterações podem levar à ativação de oncogenes, que promovem o crescimento celular, ou desativação de genes supressores de tumores, que normalmente inibem o crescimento celular descontrolado. Com isso, alterações no microambiente celular promovem a produção de fatores de crescimento e desregulação das vias de proliferação e apoptose, impulsionando a proliferação celular e o desenvolvimento de estratégias moleculares para evadir uma resposta imunológica, que normalmente reconheceria e destruiria as células cancerosas. A patogênese do CP também é afetada por um componente genético familiar, relacionado à susceptibilidade do indivíduo a desenvolver a doença, com ou sem exposição a carcinógenos. (17)

As principais alterações moleculares encontradas no CP são mutações e rearranjos detectados nos genes *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *HER2*, *MET*, *RET* e *KRAS*, sendo os perfis moleculares diferentes para doença associada ou não ao tabagismo. A identificação dos marcadores

moleculares pode prever o prognóstico e a sensibilidade ao tratamento em pacientes com a doença, ajudando também a definir os mecanismos de resistência à terapia. (17)

O proto-oncogene *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) é uma proteína G com atividade intrínseca de GTPase e mutações ativadoras resultam em sinalização desregulada através da via MAP/ERK. As mutações *KRAS* são relatadas em 20% a 30% dos adenocarcinomas de pulmão. Essas mutações são encontradas com mais frequência em pessoas expostas ao tabaco, mas também foram relatadas em aproximadamente 5% dos pacientes com câncer de pulmão que nunca utilizaram tabaco. A maioria dos estudos indica uma incidência aumentada em homens e em pessoas brancas, em comparação com mulheres e pessoas de ascendência asiática. A presença de uma mutação no *KRAS* é prognóstica de uma baixa sobrevida quando comparada a pacientes com tumores sem mutação no *KRAS*. (18,19)

As mutações no gene *KRAS* ocorrem com mais frequência nos códons 12 e 13 e são tipicamente mutuamente exclusivas com outras mutações, como EGFR e ALK. A mutação no códon 12 (alteração de uma única base na posição 12) provoca mudanças estruturais no *KRAS*, resultando em sua ativação contínua. Especificamente, a mutação *KRAS* G12C é uma mutação pontual que substitui glicina por cisteína no códon 12. Essa substituição afeta a sinalização celular subsequente, promovendo a proliferação e a sobrevivência das células. (20)

Em populações ocidentais com CPCNP, a prevalência da mutação *KRAS* G12C é de aproximadamente 12%-14% (40%-50% de todas as mutações em *KRAS*). Em pacientes com tumores que apresentam a mutação *KRAS* G12C, essa alteração foi identificada como a principal na maioria dos casos, indicando a mutação driver predominante nesses pacientes.

Assim, a identificação dessa alteração molecular-alvo e a implementação de uma terapia guiada no tratamento do CPCNP avançado ou metastático possibilitam a individualização do tratamento e, consequente, aumento da probabilidade de sucesso no tratamento. (13)

## 2.4 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico do CP geralmente ocorre nos pacientes sintomáticos, podendo ser detectado em pacientes assintomáticos incidentalmente com exames de imagem do tórax realizado por outro motivo. Os sinais e sintomas resultam de progressão local do tumor, disseminação regional ou metástases a distância. As manifestações iniciais incluem sintomas respiratórios não específicos

(tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e sintomas constitucionais (perda de peso, falta de apetite, fadiga, febre). (21,22)

Os exames complementares para investigação diagnóstica incluem radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TC), tomografia com emissão de prótons (PET), citologia de amostra de escarro ou líquido pleural. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde, de 2014, para um diagnóstico conclusivo são necessários exames histopatológicos de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia transtorácica percutânea, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar cirúrgica. (23)

A classificação histopatológica dos tumores pulmonares é realizada a partir da avaliação da morfologia tecidual, apoiada pela imuno-histoquímica, seguida de técnicas moleculares. Diretrizes internacionais recomendam a execução de sequenciamento de nova geração (NGS – *Next Generation Sequencing*) tumoral em pacientes com CPCNP avançado ou metastático, incluindo a detecção de mutação *KRAS G12C*. Além da NGS, PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em tempo real e sequenciamento de Sanger (idealmente emparelhado com enriquecimento tumoral) são as metodologias mais comumente utilizadas para examinar o status de mutação do *KRAS*. No entanto, o NGS se destaca em relação a técnicas como a PCR ao identificar até 50% mais mutações, incluindo alterações genéticas simultâneas, sendo importante para otimizar a eficiência do diagnóstico e maximizar o uso de amostras frequentemente limitadas. (18,19,24,25) Nesse sentido, um consórcio que reúne indústrias farmacêuticas lançou o programa *Lung Mapping* para disponibilizar gratuitamente exames para detectar o perfil molecular de tumores com um mapeamento mais assertivo e rápido do CPCNP, possibilitando um tratamento mais efetivo. (26)

Após confirmação diagnóstica, uma avaliação para definir a extensão da doença é realizada por meio de exames, como: TC de tórax, PET-TC, TC de abdome superior, ressonância nuclear magnética do crânio, cintilografia óssea, ecobroncoscopia, entre outros. (33) A classificação TNM (sigla para ‘tumor, nódulo, metástase’) da *American Joint Committee on Cancer* - 8ª edição é usada como forma padrão de estadiamento da doença. A avaliação inclui tamanho e extensão do tumor primário, acometimento de linfonodos regionais e presença de metástase à distância, sendo os grupos de estadiamento definidos desde estágio 0 (carcinoma *in situ*) até estágio IV (com metástase à distância). (27)



## 2.5 Impacto da doença

O CP constitui um importante problema de saúde pública, com grande impacto epidemiológico pelas suas elevadas taxas de morbimortalidade. De acordo com o estudo de carga global de doenças da Organização Mundial de Saúde, o CP, dentre todas as neoplasias malignas, foi a principal causa de anos de vida saudável perdidos (*disability-adjusted life years* - DALYs) no Brasil em 2019. A grande maioria dessas perdas foi atribuída à morte prematura, enquanto uma pequena parcela resultou em anos perdidos por incapacidade. (14,15,28)

Pacientes diagnosticados com CP enfrentam alterações físicas e psicossociais por conta da doença ou dos efeitos colaterais do tratamento e, quanto maior a gravidade de sintomas como fadiga, dor, dispneia, depressão e distúrbios do sono, maior o impacto na sua qualidade de vida. (29) Entre pacientes com doença metastática, a progressão da doença está associada a uma deterioração na qualidade de vida, ressaltando a importância de tratamentos inovadores que ao prolongar a sobrevida livre de progressão também sejam capazes de proporcionar benefícios à qualidade de vida desses pacientes. (30)

Em termos de impacto econômico, uma análise dos gastos do governo federal com o cuidado do câncer no Brasil entre 2001 e 2015, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), demonstrou uma média de gastou anual por paciente com CP de USD 13.581,00 (desvio padrão de USD 8.607,7). Variáveis preditivas de custos mais elevados no tratamento do câncer incluíram estágios mais avançados do tumor (III e IV), necessidade de hospitalização e presença de comorbidades. (31) Um estudo realizado com pacientes com câncer nos Estados Unidos, que estimou os custos adicionais relacionados à progressão da doença, revelou que a progressão do CP metastático estava associada a despesas mais elevadas com saúde ao longo de um período de 12 meses. Desta forma, retardar ou prevenir a progressão do câncer com uma terapia mais eficaz pode resultar em reduções nos custos destes pacientes para o sistema de saúde. (32)

Devido ao alarmante impacto epidemiológico, clínico e financeiro do câncer de pulmão, seis sociedades médicas e científicas se mobilizaram para formar a Aliança Brasileira de Combate ao Câncer de Pulmão. A iniciativa visa aumentar a conscientização e promover a adoção de medidas para o diagnóstico precoce e a implementação de estratégias terapêuticas mais eficazes, com o objetivo de melhorar as taxas de sucesso e diminuir as lacunas nas necessidades dos pacientes.(33)

## 2.6 Tratamento

O panorama do tratamento do CPNPC tem avançado rapidamente na última década, com a adição de terapias direcionadas e imunoterapia aos tratamentos tradicionais, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A terapia-alvo, ao direcionar antagonistas contra componentes específicos das células tumorais que favorecem a oncogênese, inibe a progressão tumoral enquanto minimiza a toxicidade para células normais, resultando em melhorias na eficácia clínica e na qualidade de vida dos pacientes. Assim, as recomendações de diretrizes terapêuticas mais recentes são fortemente determinadas pelas características moleculares do tumor, além do estágio da doença, estado clínico e função pulmonar do paciente. Nesse contexto, o teste biomolecular torna-se essencial, pois permite a identificação precisa dessas características moleculares, orientando a escolha da terapia mais adequada e personalizada para cada paciente. (19,25,34)

### Ministério da Saúde - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão – 2014 (23)

As DDTs para o carcinoma de pulmão estão em processo de atualização sob a coordenação do Ministério da Saúde. Segundo as DDTs publicadas em 2014, as opções terapêuticas para o CPNPC em estágio localmente avançado ou metastático incluem radioterapia torácica (radioterapia externa e/ou radioterapia intersticial para lesões endobrônquicas sintomáticas) associada ou não à quimioterapia, quimioterapia paliativa, radioterapia paliativa com finalidade antálgica ou hemostática e ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana.

Considerando que múltiplos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa (cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe), a escolha do tratamento deve considerar a capacidade funcional e preferências do paciente, tipo histológico do tumor, perfil de toxicidade clínica do esquema e a vigência de protocolos terapêuticos institucionais. Os medicamentos podem ser utilizados em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento. A quimioterapia paliativa de 1ª linha deve ser feita com a associação de cisplatina ou carboplatina a um segundo medicamento. Quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha é recomendada apenas para pacientes com boa capacidade funcional e o esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema

usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia observados, indicando-se preferencialmente monoterapia.

Em relação à terapia molecular direcionada por biomarcadores, as diretrizes referem que a monoterapia com erlotinibe ou gefitinibe é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico, na presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR).

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) – Diretrizes de tratamentos oncológicos – 2024  
(34)

As diretrizes da SBOC indicam a terapia molecular direcionada para o tratamento do CPCNP metastático, sendo as orientações divididas para casos com e sem mutação oncogênica. Assim, é recomendada a pesquisa de mutações de EGFR, BRAF, MET skipping 14, KRAS, HER2 e fusões de ALK, ROS1, RET e NTRK para todos os pacientes com histologia não-escamosa e expressão de PD-L1 (*programmed death ligand 1*) por imuno-histoquímica para todos os pacientes com CPCNP (se disponível, painel de sequenciamento genético para ampliar para outras mutações) no momento do diagnóstico.

Na ausência ou desconhecimento de mutação, diferentes esquemas de imunoterapia isolada ou combinada à quimioterapia à base de platina são recomendados, de acordo com a expressão de PD-L1 (<1%, 1%-49%, ≥50%), para a primeira linha de tratamento. Para linhas subsequentes, a escolha da terapia deve ser diferente do esquema utilizado anteriormente, considerando tipo histológico, capacidade funcional e efeitos colaterais dos medicamentos. Para pacientes que falharam à imunoterapia combinada à quimioterapia à base de platina, a terapia subsequente não deve incluir estes medicamentos. As opções de quimioterapia, classificadas com nível de evidência alto e força de recomendação forte segundo as diretrizes, incluem docetaxel, docetaxel associado a ramucirumabe, docetaxel associado ao nintedanibe (histologia não escamosa) e pemetrexede (histologia não escamosa).

Para pacientes com a identificação da mutação KRAS G12C, é recomendado o uso de sotorasibe após falha à quimioterapia à base de platina, combinada ou não à imunoterapia.

National Comprehensive Cancer Network - NCCN Guidelines Version 5.2024 (19)

O NCCN indica terapia molecular direcionada por biomarcadores como tratamento sistêmico para o CPCNP avançado ou metastático. Identificação do subtipo histológico, teste de imuno-histoquímica para PD-L1 e genotipagem completa para *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK1/2/3*, *MET*, *RET* e *ERBB2* (HER2) em espécime tumoral são recomendados ao diagnóstico. O tratamento é guiado pelos resultados disponíveis e, se desconhecido ou ausente, os pacientes são tratados como se não tivessem oncogenes condutores. Neste contexto, exceto na presença de contra-indicação, diferentes esquemas de imunoterapia isolada (pembrolizumabe, atezolizumabe, cemiplimabe-rwlc, bevacizumabe, nivolumabe, ipilimumabe, tremelimumabe-actl, durvalumabe) ou em combinação com quimioterapia (carboplatina, cisplatina, paclitaxel, pemetrexede, entre outros) estão indicados em pacientes com boa capacidade funcional, dependendo do subtipo histológico do CPCNP. Quimioterapia isolada é reservada para pacientes com capacidade funcional intermediária, enquanto cuidados de suporte para aqueles com capacidade funcional baixa. Em caso de progressão com o inibidor de PD-L1, não é aconselhável manter a imunoterapia. Na ausência de mutação e uso de inibidor de PD-L1 em primeira linha, imunoterapia (nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, fam-trastuzumab deruxtecán-nxki) ou quimioterapia (docetaxel, pemetrexede, gemcitabina, paclitaxel, ramucirumabe/docetaxel) são opções para linhas subsequentes.

Embora a expressão de PD-L1 possa estar elevada em pacientes com mutação oncogênica, a terapia direcionada para o fator oncogênico deve ser priorizada em relação ao tratamento com um inibidor de *checkpoint* imunológico. Assim, na presença de mutação ou rearranjos de oncogenes, terapias específicas voltadas para o alvo genético identificado são recomendadas em primeira linha para *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF V600E*, *NTRK1/2/3*, *MET* e *RET*, enquanto em linhas subsequentes para *KRAS G12C* e *HER2*. Assim, para tumores com mutação *KRAS G12C*, terapia com sotorasibe ou adagrasibe é recomendada para progressão de doença após primeira linha de tratamento.

European Society for Medical Oncology – ESMO Clinical Practice Guideline 2023 (25)

As diretrizes clínicas da ESMO indicam a terapia molecular direcionada para o tratamento do CPCNP metastático, sendo as recomendações divididas para casos com e sem mutação oncogênica. Testes moleculares são indicados para identificar subgrupos de CPCNP com fatores oncogênicos utilizados como alvos terapêuticos em medicamentos aprovados para uso rotineiro, incluindo *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF V600*, *NTRK*, *MET*, *RET*, *HER2* e *KRAS G12C*. Tais testes

são recomendados em pacientes com CPCNP não escamoso e em casos incomuns de CPCNP escamoso, como pacientes jovens (<50 anos), nunca fumantes (<100 cigarros em toda a vida) ou ex-fumantes leves (15 anos de exposição, todos os tipos de tabaco) ou ex-fumantes de longa data (pararam de fumar há mais de 15 anos).

O *KRAS* é o oncogene mais frequentemente mutado no CPCNP, sendo *KRAS G12C* a mutação mais frequente. Considerando que os inibidores de *KRAS G12C* são indicados para linhas subsequentes de terapia, as recomendações para o tratamento de primeira linha do CPCNP metastático *KRAS G12C* mutado são semelhantes às aquelas para pacientes com tumores sem mutação em oncogenes. Neste contexto, pacientes em estágio IV (CPCNP escamoso e não-escamoso) devem ser submetidos a teste de imunohistoquímica para PD-L1, considerando que diferentes esquemas de imunoterapia são indicados a depender do resultado deste teste (<1%, 1%-49%, ≥50%). A combinação de imunoterapia e quimioterapia à base de platina é a abordagem de tratamento mais comum em primeira linha.

O sotorasibe, um inibidor oral *KRAS G12C*, é recomendado para o tratamento de CPCNP mutado por *KRAS G12C* após progressão à linha de terapia anterior. Adagrasibe é outro inibidor de *KRAS G12C*, entretanto foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos, mas não pela EMA (*European Medicines Agency*).

## 2.7 Limitações do tratamento atual

Quando o perfil molecular de mutação do tumor é desconhecido, o tratamento padrão para pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático, cujo tratamento com imunoterapia isolada ou combinada não obteve sucesso, é a quimioterapia. Neste contexto, os esquemas terapêuticos comumente empregados incluem o uso de docetaxel associados ou não a agentes antiangiogênicos.

No entanto, a identificação de fatores oncogênicos, isto é, alterações genômicas críticas para o desenvolvimento e manutenção do câncer, transformou o cuidado de pacientes com CPCNP, e quando identificadas, devem ser tratadas adequadamente com suas respectivas terapias alvo quando disponíveis. Um estudo em que mutações tratáveis foram identificadas em 64% dos adenocarcinomas pulmonares demonstrou uma sobrevida mediana de 3,5 anos para pacientes submetidos à terapia alvo, comparado a 2,4 anos para pacientes que não receberam terapia alvo, apesar da identificação de alguma mutação no tumor (razão de risco ajustada por escore

de propensão de 0,69; intervalo de confiança [IC] 95% 0,53-0,9; p=0,006). Neste estudo, as mutações KRAS foram as mais frequentes, encontradas em 25% dos casos. (13)

Além disso, pacientes em uso de quimioterapia sistêmica com tumores com mutação KRAS apresentam uma tendência a piores desfechos do que aqueles sem mutação KRAS. Em um estudo do *Lung Cancer Mutation Consortium* uma análise estratificada pelo histórico de quimioterapia e ajustada para sexo, histórico de tabagismo, ECOG PS, número de co-mutações e intervenção cirúrgica demonstrou uma sobrevida mediana mais curta para pacientes com mutação KRAS (1,96 vs 2,22 anos; *hazard ratio* [HR] 1,24; IC 95% 0,97–1,58; p=0,081) e menor taxa de sobrevida em 2 anos (49% [IC95% 44–54] vs 55% [IC95% 52–58]). (35) Achados semelhantes para a mutação específica KRAS G12C foram reportados em uma meta-análise. Pacientes com essa mutação apresentaram pior sobrevida global (HR 1,42; IC 95% 1,10–1,84; p=0,007) em comparação com aqueles sem mutação KRAS, além de uma sobrevida livre de doença inferior em relação a outras mutações KRAS (HR 1,49; IC 95% 1,07–2,09; p<0,0001). (36)

O sotorasibe é um tratamento direcionado para a mutação KRAS G12C, indicado para pacientes com CPCNP KRAS G12C mutado, localmente avançado ou metastático, que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. Sua incorporação ao sistema de saúde inglês foi recomendada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) com base no ensaio clínico fase 2 de braço único CodeBreak 100, onde o desfecho primário de taxa de resposta foi de 37,1% (IC95% 28,6-46,2), sendo considerado clinicamente significativo. (37,38) Além disso, seu uso é recomendado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais com base nos resultados do ensaio clínico de fase III CodeBreak 200, onde o sotorasibe foi superior ao docetaxel em taxa de resposta (28% vs 13%) e sobrevida livre de progressão (5,6 vs 4,5 meses), com menor toxicidade grau ≥3. (39)

Assim, o sotorasibe apresenta-se como uma importante alternativa para suprir a limitação do tratamento atual para pacientes com CPCNP KRAS G12C mutado, localmente avançado ou metastático, que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior, sendo a única terapia-alvo disponível para esse perfil de pacientes no cenário brasileiro.

### 3. Descrição da tecnologia proposta

Lumakras® (sotorasibe) é um antineoplásico, inibidor seletivo de KRAS *G12C*, administrado por via oral. Recebeu registro inicial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2022. (40)

A FDA concedeu aprovação acelerada (28/05/2021) e a EMA concedeu autorização condicional de comercialização (06/01/2022) ao sotorasibe (Lumakras™, Amgen, Inc.) para pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático KRAS *G12C* mutado e que tenham recebido pelo menos uma terapia sistêmica prévia. (41,42)

#### 3.1 Ficha Técnica

Tabela 1. Ficha técnica de Lumakras® (sotorasibe).

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Tecnologia</b>	Sotorasibe
<b>Nome comercial</b>	Lumakras®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos de 120 mg revestidos em embalagens com 2 frascos com 120 comprimidos cada. Comprimidos de 120 mg revestidos em embalagens com 30 blisters com 8 comprimidos cada.
<b>Detentor do registro</b>	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
<b>Fabricante</b>	PATHEON INC.
<b>Nº do registro</b>	102440021
<b>Data de publicação do registro</b>	02/03/2022
<b>Validade do registro</b>	03/2025
<b>Indicação aprovada na ANVISA</b>	Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com mutação KRAS <i>G12C</i> que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.
<b>Indicação proposta</b>	Idem.
<b>Posologia e forma de administração</b>	A dose recomendada de LUMAKRAS é de 960 mg (oito comprimidos de 120 mg) via oral uma vez por dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
<b>Patente</b>	BR 112019024525-1, 21/05/2038

<b>Contraindicações</b>	Pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida ao sotorasibe ou a qualquer componente da formulação do produto.
<b>Precauções</b>	<p>Hepatotoxicidade - sotorasibe foi associado a elevações transitórias das transaminases séricas (ALT e AST) que melhoraram ou se resolveram com modificação da dose ou descontinuação permanente do tratamento, e não resultaram em quaisquer casos de insuficiência hepática ou casos fatais em estudos clínicos.</p> <p>Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite - ocorreu em pacientes tratados e exposição anterior a imunoterapia ou radioterapia. Pacientes devem ser monitorados e o medicamento deve ser suspenso naqueles com suspeita de DPI/pneumonite e descontinuado permanentemente se nenhuma outra causa potencial for identificada.</p>
<b>Riscos associados</b>	Potencial risco físico relacionado aos possíveis eventos adversos.
<b>Eventos Adversos</b>	<p>As reações adversas mais comuns foram diarreia (34%), náuseas (25%) e fadiga (21%). As reações adversas graves mais comuns (grau <math>\geq 3</math>) foram aumento da ALT (5%), aumento da AST (4%) e diarreia (4%). As reações adversas mais comuns que conduzem à descontinuação permanente do tratamento foram o aumento da ALT (1%) e o aumento da AST (1%) e DILI (1%). As reações adversas mais comuns que levam à modificação da dose foram aumento de ALT (6%), diarreia (6%), aumento de AST (6%), náuseas (3%), aumento da fosfatase alcalina no sangue (3%) e vômitos (2%).</p>

Fonte: Bula profissional do medicamento, Agência Nacional de Vigilância (ANVISA), 2024.(40)

### 3.2 Mecanismo de ação

O sotorasibe é um inibidor potente e altamente seletivo de KRAS *G12C*, que se liga, de forma covalente e irreversível, à cisteína exclusiva de KRAS *G12C*. A inativação do KRAS *G12C* pelo sotorasibe bloqueia a sinalização e a sobrevivência das células tumorais, inibe o crescimento das células e promove a apoptose seletivamente em tumores que apresentam KRAS *G12C*, um impulsionador oncogênico de tumorigênese em vários tipos de câncer. A potência e seletividade do sotorasibe são melhoradas pela ligação exclusiva ao compartimento P2 e à ranhura de superfície His95, bloqueando a proteína em um estado inativo que impede a sinalização a jusante sem afetar o KRAS tipo selvagem. Sotorasibe é o primeiro de sua classe terapêutica. (40)

O sotorasibe demonstrou inibição *in vitro* e *in vivo* do KRAS *G12C* com atividade mínima detectável fora do alvo contra outras proteínas e processos celulares. O sotorasibe prejudicou a



sinalização oncogênica e a sobrevivência das células tumorais em exposições clinicamente relevantes em diversos modelos pré-clínicos que expressavam KRAS G12C. O sotorasibe também melhorou a apresentação de antígenos e a produção de citocinas inflamatórias somente em células tumorais com KRAS G12C. O sotorasibe induziu respostas inflamatórias antitumorais e imunidade, gerando regressões tumorais permanentes e completas em camundongos imunocompetentes implantados com tumores que expressavam KRAS G12C. (40)

### 3.3 Recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde

As agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde NICE do Reino Unido e *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia recomendaram, sob condições, o sotorasibe nas indicações abaixo que competem a este dossiê. (43,44) As agências *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá e *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália não recomendaram a incorporação do sotorasibe. (45,46)

Tabela 2. Avaliação por agências de ATS.

País	Ano de avaliação	Status	Indicação
Reino Unido	2022	Recomendação de incorporação com condições (acordo de acesso gerenciado: coleta de dados adicional)	Tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático em adultos com mutação positiva para KRAS G12C, cuja doença progrediu com quimioterapia à base de platina ou imunoterapia anti-PD-1/PD-L1, ou que não toleram esses tratamentos.
Escócia	2022	Recomendação de incorporação de forma provisória sujeita a uma avaliação contínua e reavaliação futura.	Tratamento de pacientes adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático, mutado por KRAS G12C, que progrediram ou são intolerantes à quimioterapia à base de platina e/ou imunoterapia anti PD-1/PD-L1.
Canadá	2024	Não recomendação de incorporação	Tratamento de pacientes adultos com CPCNP localmente avançado (não passível de terapia curativa) ou metastático mutado por KRAS G12C, que receberam pelo menos uma terapia sistêmica prévia.
Austrália	2022	Não recomendação de incorporação	Tratamento de CPCNP estágio IIIB (localmente avançado) ou estágio IV (metastático), variante KRAS G12C, não escamoso ou não especificado de outra

---

forma (NOS), em pacientes que tiveram progressão em terapia prévia.

---

Fonte: própria. ATS: avaliação de tecnologia em saúde.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

## 4. Evidências científicas

### 4.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

**Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de <i>KRAS G12C</i> que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.
<b>I - Intervenção</b>	Lumakras® (sotorasibe).
<b>C - Comparação</b>	Docetaxel em monoterapia e docetaxel + ramucirumabe.
<b>O - Desfechos</b>	Primários: SLP e SG. Secundários: resposta, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

**Pergunta:** Lumakras® (sotorasibe) é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior quando comparado à docetaxel e docetaxel + ramucirumabe?

#### 4.1.1 Intervenção

Lumakras® (sotorasibe).

#### 4.1.2 População

Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

### 4.1.3 Comparação

Docetaxel e docetaxel + ramucirumabe.

Segundo as diretrizes terapêuticas da SBOC e NCCN, pacientes com CPCNP com mutação *KRAS G12C* devem receber sotorasibe como segunda linha de tratamento. Portanto, as alternativas consideradas foram os principais agentes de administração venosa (com incorporação automática) e sem restrição por tipo histológico, recomendados na diretriz para pacientes sem mutação específica (ou desconhecida) que não responderam ao tratamento de primeira linha com imunoterapia combinada à quimioterapia à base de platina. (19,34)

## 4.2 Estratégia de busca

### 4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais que avaliaram Lumakras® (sotorasibe) no tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. As buscas eletrônicas foram realizadas até maio de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram também Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

### 4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 5.

**Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
<b>PUBMED</b>	((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Non-small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"))	((("sotorasib" [Supplementary Concept] OR "sotorasib")))
<b>LILACS</b>	((("Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas" OR "Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas" OR "Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de Células não Pequenas"))	((("sotorasibe" OR "sotorasib")))
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	<p>#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees</p> <p>#2 "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Non-small Cell Lung Cancer" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"</p> <p>#3 #1 OR #2</p>	<p>#4 "sotorasib"</p>
<b>EMBASE</b>	('non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung cancer' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nsccl' OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma')	'sotorasib'/exp

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 5. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")) AND (("sotorasib" [Supplementary Concept] OR "sotorasib"))))

**Resultados: 171 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas" OR "Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas" OR "Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de Células não Pequenas")) AND (("sotorasibe" OR "sotorasib")))

**Resultados: 0 títulos.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees

#2 "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"

#3 #1 OR #2

#4 "sotorasib"

#5 #3 AND #4

**Resultados: 0 títulos (revisão completa).**

**EMBASE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

('non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung cancer' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nsclc' OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma') AND 'sotorasib'/exp

**Resultados: 661 títulos.**

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

### 4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECRs e estudos observacionais (na ausência de ensaios clínicos);
- Incluindo pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de *KRAS G12C* que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior em uso de Lumakras® (sotorasibe);
- Em comparação direta ou indireta com docetaxel e docetaxel + ramucirumabe.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica, estudos sem comparador, estudos de fase I e fase II e estudos com tamanho amostral de pelo menos 20 pacientes em cada braço.

### 4.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também será apresentada como um resumo dos resultados. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

#### 4.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (47), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 6).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

**Tabela 6. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.**

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (48)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0) (49)</i>
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (50)  <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) (51)</i>
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies (52)</i>
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies (53)</i>

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

#### 4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (47), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

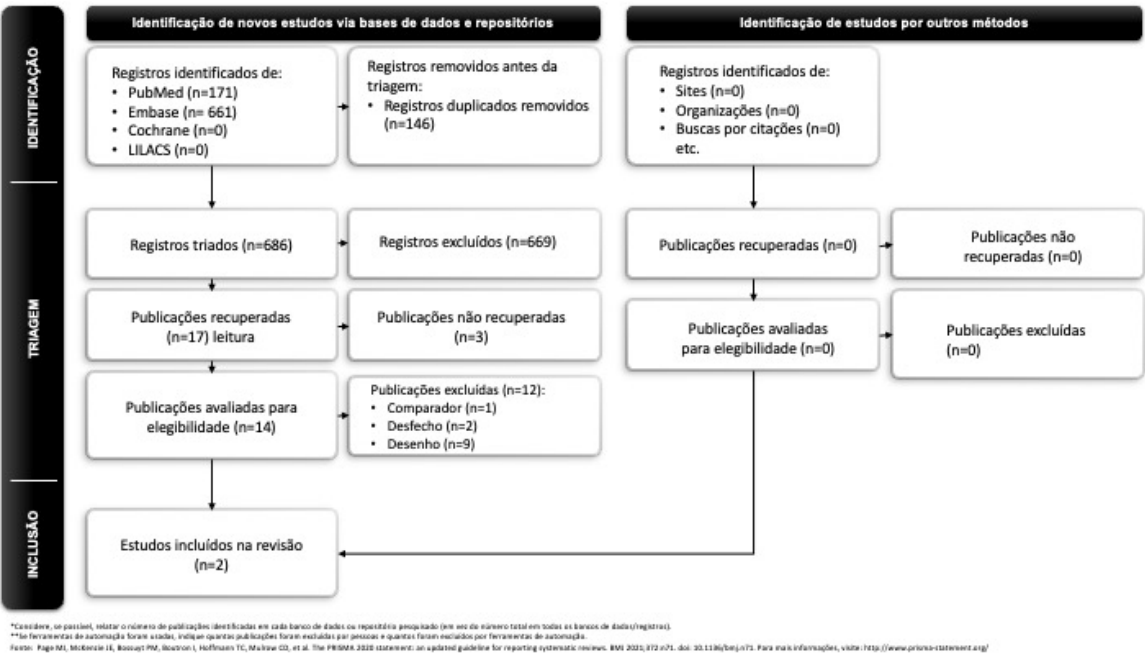


4.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 832 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 citações para leitura na íntegra. Dessas, duas citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 1; Tabela 7)

Os resultados são apresentados na Tabela 8 e descritos ao longo do texto. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 7. Publicações incluídas para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. De Langen <i>et al.</i>	<i>The Lancet</i>	2023	(39)
2. Waterhouse <i>et al.</i>	<i>Journal of Thoracic Oncology</i>	2023	(54)

Fonte: elaboração própria.

#### 4.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas duas publicações referentes ao mesmo estudo que comparou sotorasibe com docetaxel no tratamento de pacientes com CPCNP *KRAS G12C*, em estágio localmente avançado ou metastático, com pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior. Essas publicações apresentam os resultados do ECR CodeBreak 200 (um artigo completo e um resumo de congresso com resultados complementares). (39,54) Não foram encontradas publicações comparando sotorasibe com docetaxel em combinação com ramucirumabe.

##### Estudo CodeBreak 200

O estudo CodeBreak 200 foi um ECR de fase 3, aberto, multicêntrico, que incluiu pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático, com mutação *KRAS G12C*, que tiveram progressão da doença após pelo menos uma terapia sistêmica, incluindo quimioterapia à base de platina e um inibidor de checkpoint (combinados ou em linhas individuais). Pacientes com metástases cerebrais estáveis e tratadas eram elegíveis. (39)

O estudo foi conduzido em 148 centros de 22 países, incluindo um total de 345 pacientes (171 no braço sotorasibe e 174 no braço docetaxel) entre junho de 2020 e abril de 2021. A randomização foi estratificada pelo número de linhas anteriores de terapia sistêmica (1 vs. 2 vs. >2), etnia (asiática vs. não asiática) e história de metástases cerebrais (presentes vs. ausentes). *Crossover* foi permitido no estudo, ocorrendo em 46 (26%) pacientes do grupo docetaxel para o grupo sotorasibe. (39)

O desfecho primário foi a SLP, avaliada conforme os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST, versão 1.1) por um comitê de revisão independente que desconhecia o braço de tratamento dos pacientes. Os principais desfechos secundários incluíram SG, taxa de resposta global, duração de resposta, segurança (eventos adversos [EAs] classificados de acordo com o *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE v5.0) e qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada por meio dos questionários desenvolvidos pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e das seguintes ferramentas: Escala Visual Analógica do questionário EuroQoL 5 dimensões (EQ-5D VAS), Inventário Breve sobre Dor (*Brief Pain Inventory* - BPI) e item GP5 da Ferramenta de Avaliação Funcional da Terapia de Câncer (*Assessment of Cancer Therapy Tool General form* - FACT-G). (39,54)

Os resultados de eficácia, segurança e qualidade de vida, com seguimento mediano do estudo de 17,7 meses (intervalo interquartil 16,4-20,1), foram reportados por de Langen *et al.*, 2023. (39) Resultados adicionais da avaliação de qualidade de vida foram publicados em um resumo de congresso por Waterhouse *et al.*, 2023. (54)

Os resultados principais do estudo estão destacados na Tabela 8 e descritos a seguir.

**Tabela 8. Resumo do ensaio clínico randomizado CodeBreak 200.**

Estudo CodeBreak 200	
Autor, data	De Langen 2023, Waterhouse 2023
Financiamento do estudo	Amgen Inc.
Local do estudo	148 centros em 22 países
Desenho	Ensaio clínico randomizado de fase 3
População	Adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático e mutação de <i>KRAS G12C</i> com progressão após quimioterapia à base de platina e PD-1 ou inibidor PD-L1
Intervenção	Sotorasibe oral 960 mg/dia (n = 171)
Comparador	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> infusão intravenosa a cada 3 semanas (n = 174)
Desfechos principais	
Resposta global (IC 95%)	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Taxa de resposta:</b> 28,1% (21,5-35,4) vs. 13,2% (8,6-19,2)</li> <li>• <b>Diferença:</b> 14,8% (6,4-23,1), p&lt;0,001</li> <li>• <b>Duração mediana de resposta:</b> 8,6 meses (7,1-18,0) vs. 6,8 meses (4,3-8,3)</li> </ul>
SLP (IC 95%)	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mediana:</b> 5,6 meses (4,3-7,8) vs. 4,5 meses (3,0-5,7)</li> <li>• <b>SLP 12 meses:</b> 24,8% vs. 10,1%</li> <li>• <b>HR:</b> 0,66 (0,51-0,86), p=0,0017</li> </ul>
SG (IC 95%)	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mediana:</b> 10,6 meses (8,9-14,0) vs. 11,3 meses (9,0-14,9)</li> <li>• <b>HR:</b> 1,01 (0,77-1,33), p=0,53</li> </ul>
Metástase cerebral (IC 95%)	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tempo mediano para recorrência:</b> 15,8 meses (9,7-NA) vs. 10,5 meses (5,8-NA)</li> <li>• <b>HR:</b> 0,52 (0,26-1,00)</li> </ul>
Segurança	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EA qualquer grau:</b> 98% vs. 98%</li> <li>• <b>EA graus 3-4:</b> 50% vs. 48%</li> <li>• <b>EA fatal:</b> 22% vs. 12%</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EA qualquer grau relacionado à terapia:</b> 70% vs. 86%</li> <li>• <b>EA graus 3-4 relacionado à terapia:</b> 32% vs. 39%</li> <li>• <b>EA fatal relacionado à terapia:</b> &lt;1% vs. 1%</li> <li>• <b>Interrupção de dose:</b> 36% vs. 15%</li> <li>• <b>Redução de dose:</b> 15% vs. 27%</li> <li>• <b>Descontinuação do estudo:</b> 10% vs. 11%</li> </ul>
<b>QVRS (IC 95%)</b>	<p><u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u></p> <p>Tempo mediano para piora em (EORTC QLQ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estado de saúde global:</b> 9,3 semanas vs. 6,6 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,69 (0,53-0,91)</li> <li>• <b>Funcionalidade física:</b> 15,1 semanas vs. 9,4 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,69 (0,52-0,92)</li> <li>• <b>Dispneia:</b> 12,1 semanas vs. 6,6 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,63 (0,48-0,83)</li> <li>• <b>Tosse:</b> 49,3 semanas vs. 15,2 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,55 (0,38-0,80)</li> <li>• <b>Dor torácica:</b> 34,9 semanas vs. 27,3 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,84 (0,60-1,18)</li> </ul> <p>Melhora de sintoma do baseline até 12 semanas (EORTC QLQ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tosse:</b> OR 3,21 (1,55-6,65)</li> </ul> <p>Mudança do estado de saúde (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VAS</b> (baseline até 5 dias): 1,5 vs. - 8,4</li> <li>• <b>VAS</b> (baseline até 12 semanas): 2,2 vs. - 5,8</li> </ul>

Fonte: elaboração própria. CPCNP: câncer de pulmão células não pequenas; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; EA: eventos adversos; EORTC QLQ: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EQ-5D: *EuroQOL five dimensions questionnaire*; VAS: *visual analogic scale*.

### Eficácia clínica

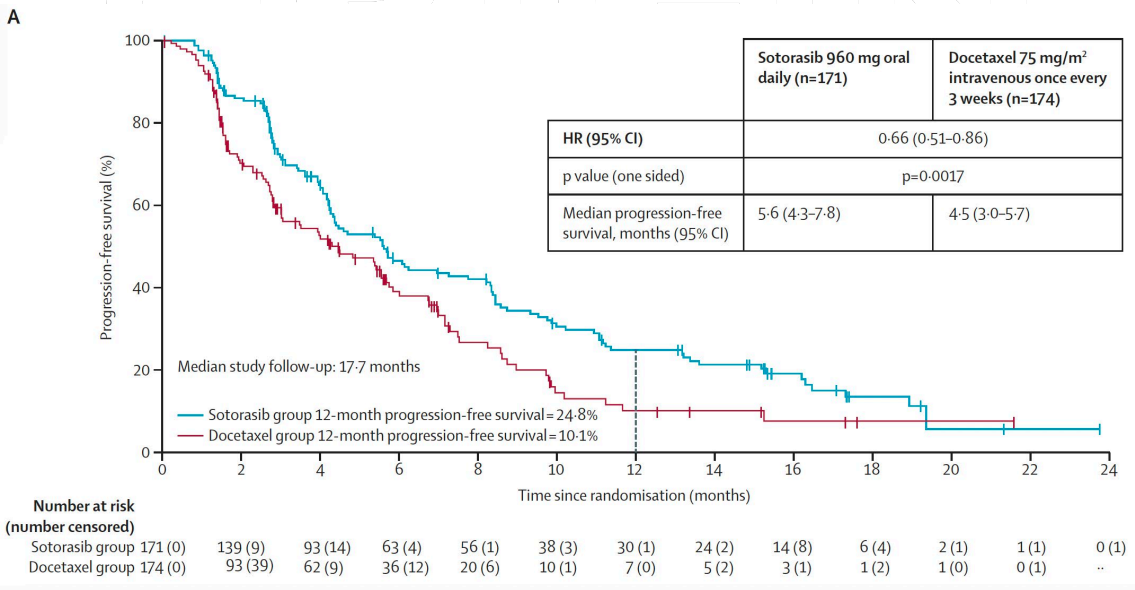
As características dos pacientes foram equilibradas de forma geral entre os grupos de tratamento. A idade mediana foi de 64 anos e cerca de 83% eram brancos, sendo 73% provenientes da Europa e 75% ex-tabagistas. Aproximadamente, 65% tinham ECOG de 1, 34% possuíam histórico de envolvimento do sistema nervoso central e 45% receberam apenas um esquema de terapia sistêmica prévia em ambos os grupos. A proporção de mulheres foi ligeiramente maior no grupo docetaxel (45%) em comparação com o grupo sotorasibe (36%). (39)

Resposta global (RG) foi observada em 28,1% (IC 95% 21,5-35,4) dos pacientes no grupo sotorasibe, comparado a 13,2% (IC 95% 8,6-19,2) no grupo docetaxel, com uma diferença de 14,8% (IC 95% 6,4-23,1;  $p < 0,001$ ) entre os grupos. Entre os pacientes que obtiveram resposta, o sotorasibe em comparação com o docetaxel proporcionou um tempo mediano de resposta mais

precoce (1,4 meses vs. 2,8 meses) e uma duração mediana de resposta mais longa (8,6 meses [IC 95% 7,1–18,0] vs. 6,8 meses [IC 95% 4,3–8,3]). A taxa de controle da doença, considerando doença estável além de resposta completa e parcial, foi de 82,5% (IC 95% 75,9–87,8) no grupo sotorasibe enquanto 60,3% (IC 95% 52,7–67,7) no grupo docetaxel. (39)

Um benefício estatisticamente significativo no desfecho primário de SLP foi demonstrado com sotorasibe em comparação ao docetaxel (HR 0,66 [IC 95% 0,51–0,86]; p=0,0017). A SLP mediana foi de 5,6 meses (IC 95% 4,3–7,8) para sotorasibe enquanto 4,5 meses (IC 95% 3,0–5,7) para docetaxel. Aos 12 meses, a taxa de SLP foi de 24,8% para sotorasibe e 10,1% para docetaxel. O benefício observado foi consistente na análise de subgrupos pré-especificados que incluíram características demográficas, performance ECOG, linhas terapêuticas prévias, níveis de expressão de PD-L1 e histórico de envolvimento do sistema nervoso central. As curvas de SLP de ambos os braços de tratamento podem ser visualizadas na figura abaixo.(39)

Figura 2. Sobrevida livre de progressão do sotorasibe versus docetaxel.



Fonte: de Langen, 2023.(39)

Em relação à SG, não foi encontrada diferença entre os grupos de tratamento (HR 1,01 [IC 95% 0,77–1,33]), sendo a mediana de 10,6 meses (IC 95% 8,9–14,0) para pacientes no grupo do sotorasibe e 11,3 meses (IC 95% 9,0–14,9) para aqueles no grupo docetaxel. No entanto, entre os pacientes randomizados, 62 (36%) receberam terapia subsequente após o tratamento com

sotorasibe, em comparação com 73 (42%) após docetaxel. No grupo docetaxel, 59 (34%) pacientes receberam um inibidor de *KRAS G12C*, incluindo 46 (26%) que realizaram *crossover* para o grupo sotorasibe, conforme o protocolo do estudo. Além disso, 23 pacientes (13%) do grupo docetaxel não receberam o tratamento e descontinuaram o estudo, em contraste com dois (1%) do grupo sotorasibe. Os pacientes descontinuados do grupo docetaxel tinham um prognóstico pior em comparação com aqueles que receberam tratamento. Na análise por intenção de tratar, cinco dos 23 pacientes morreram e 17 foram censurados. Por conta dessas limitações, não é possível concluir sobre a ausência de diferença na sobrevida global entre os grupos. (39)

Para pacientes com histórico de metástases cerebrais estáveis ou com metástases cerebrais no início do estudo, foi conduzida uma análise exploratória pré-planejada do tempo até a recorrência da doença cerebral. Essa análise baseou-se na avaliação pelos investigadores dos exames de ressonância magnética cerebral realizados a cada 6 semanas. O tempo mediano para a recorrência da doença cerebral foi de 15,8 meses (IC 95% 9,7-NA) com sotorasibe enquanto 10,5 meses (IC 95% 5,8-NA) com docetaxel (HR 0,52 [IC 95%: 0,26-1,00]). (39)

#### Segurança

A avaliação de segurança foi realizada para os 169 e 151 pacientes que receberam sotorasibe e docetaxel no estudo, respectivamente. EAs em qualquer grau, independentemente da causa, foram relatados em 166 (98%) pacientes no grupo sotorasibe e em 148 (98%) pacientes no grupo docetaxel. EAs relacionados ao tratamento em qualquer grau e em graus 3-4 foram relatados em 119 (70%) e 55 (32%) pacientes no grupo sotorasibe, enquanto em 130 (86%) e 59 (39%) pacientes no grupo docetaxel. EAs fatais relacionados ao tratamento foram relatados em um paciente (<1%) no grupo sotorasibe (doença pulmonar intersticial) e em dois pacientes (1%) no grupo docetaxel (falência ileal e de múltiplos órgãos). Na comparação entre sotorasibe e docetaxel, ocorreram respectivamente 60 (36%) e 23 (15%) interrupções de dose, 26 (15%) e 40 (27%) reduções de dose, 16 (10%) e 17 (11%) descontinuações do regime, todos devido a eventos adversos relacionados ao tratamento. (39)

No grupo sotorasibe, os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns de grau  $\geq 3$  foram diarreia (n=20 [12%]) e aumento de transaminases hepáticas, alanina aminotransferase (n=13 [8%]) e aspartato aminotransferase (n=9 [5%]). No grupo docetaxel, esses eventos foram neutropenia (n=18 [12%]), fadiga (n=9 [6%]) e neutropenia febril (n=8 [5%]). No grupo

sotorasibe, todos os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou pior de diarreia e aumento de ALT ou AST foram resolvidos após interrupção da dose, redução ou ambos. (39)

Em uma análise *post hoc*, maior incidência de EAs relacionados ao tratamento de grau  $\geq 3$  e eventos de hepatotoxicidade foi observada em pacientes tratados com imunoterapia até 2,6 meses antes do início do sotorasibe. Segundo os autores, quanto maior o intervalo entre a imunoterapia anterior e o início do sotorasibe, menor foi a incidência desses EAs. (39)

#### Qualidade de vida relacionada à saúde

Na publicação principal, de Langen *et al.* reportam a avaliação da qualidade de vida auto-referida, com base nos questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13. O EORTC QLQ-C30 é composto por 30 itens que correspondem a cinco escalas funcionais (capacidades física, funcional, cognitiva, emocional e social), três escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea/vômito), uma escala de estado de saúde global, alguns itens únicos que avaliam sintomas adicionais comuns em pacientes com câncer (como dispneia, perda de apetite, insônia, constipação e diarreia) e o impacto financeiro percebido da doença. Todos os itens/escalas são transformados linearmente em uma métrica de 0 a 100, em que pontuações altas nas escalas funcionais representam níveis elevados de funcionamento e pontuações altas nas escalas/itens de sintomas representam níveis elevados de problemas. O EORTC QLQ-LC13 é um módulo complementar composto por 13 itens sobre sintomas associados ao câncer de pulmão (tosse, hemoptise, dispneia e dor) e a possíveis efeitos colaterais da terapia (perda de cabelo, neuropatia, boca dolorida e disfagia). (55,56)

A taxa de adesão foi de pelo menos 95% desde o baseline e até o ciclo 30. As mudanças das pontuações médias desde o baseline até a semana 12 (ciclo 5) favoreceram significativamente o sotorasibe em relação ao docetaxel para estado de saúde global (média dos mínimos quadrados +6,93), funcionalidade física (+8,78) e dispneia (−10,09). Neste período, os pacientes no grupo sotorasibe relataram melhora nos sintomas de tosse em comparação aos pacientes no grupo docetaxel (*odds ratio* [OR] 3,21 [IC 95% 1,55–6,65];  $p=0,0016$ ). (39)

O tempo mediano até a piora das pontuações foi significativamente mais longo no grupo do sotorasibe em comparação com docetaxel para as seguintes escalas: estado de saúde global (9,3 semanas vs. 6,6 semanas; HR 0,69 [IC 95% 0,53–0,91]), funcionalidade física (15,1 semanas vs. 9,4 semanas; HR 0,69 [IC 95% 0,52–0,92]) e sintomas relacionados ao câncer, como dispneia

(12,1 semanas vs. 6,6 semanas; HR 0,63 [IC 95% 0,48–0,83]) e tosse (49,3 semanas vs. 15,2 semanas; HR 0,55 [IC 95% 0,38–0,80]). Não foi observada diferença entre os grupos de tratamento para o sintoma de dor torácica (34,9 semanas vs. 27,3 semanas; HR 0,84 [IC 95% 0,60–1,18]). (39)

Na publicação de Waterhouse *et al.*, foram reportados os resultados de qualidade de vida capturados adicionalmente pela Escala Visual Analógica (VAS) do questionário EQ-5D, pelo BPI e pelo item GP5 do questionário FACT-G (*"I am bothered by side effects of treatment"*), refletindo uma medida resumida do impacto geral da toxicidade do tratamento. (54)

Comparados aos pacientes que receberam sotorasibe, aqueles que receberam docetaxel referiram maior incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento (OR 5,71) e experimentaram sintomas mais graves, incluindo dor (OR 2,94), dores musculares (OR 4,40), dores nas articulações (OR 4,17) e feridas na boca ou na garganta (OR 4,26). Além disso, suas atividades diárias habituais foram mais afetadas pelos sintomas de dor (OR 3,18), dores musculares (OR 3,90) e dores nas articulações (OR 10,68). O estado de saúde auto-relatado por meio da escala VAS piorou com o docetaxel, enquanto permaneceu estável com o sotorasibe, tanto cinco dias após o tratamento inicial (–8,4 vs. 1,5) quanto na semana 12 (–5,8 vs. 2,2). (54)

#### 4.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentada na Tabela 16. A tabela completa de acordo com a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Na avaliação do ECR CodeBreak 200, a qualidade da evidência foi considerada moderada para os desfechos de taxa de resposta global, SLP, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. O domínio afetado foi o risco de viés no estudo, considerado com algumas preocupações pela ausência de cegamento, conforme avaliação por meio da ferramenta RoB2 descrita no Anexo 2. O grau de certeza da evidência não foi adicionalmente afetado pelos outros domínios GRADE avaliados. Para o desfecho de SG, além do domínio de risco de viés no estudo, o domínio de imprecisão das estimativas também foi afetado, considerando que o intervalo de confiança incluiu a nulidade. Portanto, a qualidade da evidência da estimativa de efeito para SG foi considerada baixa. É importante notar que 34% dos pacientes no grupo docetaxel receberam um inibidor de KRAS *G12C* após a progressão da doença, incluindo o sotorasibe. Isso pode ter



contribuído para um aumento na SG neste grupo, o que, por sua vez, pode ter subestimado a estimativa de efeito na SG proporcionada pelo sotorasibe.

**Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência do ECR CodeBeak 200.**

Desfecho	Classificação
Taxa de resposta global	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SLP	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SG	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança (EA grau 3-4 relacionado à terapia)	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
QVRS (Estado de Saúde Global – EORTC)	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global, QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

## 4.6 Evidências adicionais

Estudos comparando o sotorasibe ao esquema de docetaxel associado a ramucirumabe no contexto do parecer não foram encontrados na literatura. O ramucirumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que se liga especificamente ao domínio extracelular do VEGFR-2 com alta afinidade, impedindo a ligação de todos os ligantes do VEGF e a ativação do receptor. Por ser de administração intravenosa, sua incorporação acontece de forma automática sem avaliação pelo rol.

O ECR pivotal que avaliou a eficácia e a segurança do docetaxel em combinação com ramucirumabe comparou esse esquema ao tratamento com docetaxel associado ao placebo, como terapia de segunda linha em pacientes com CPCNP em estágio IV, cuja doença havia progredido durante ou após a quimioterapia de primeira linha baseada em platina. O estudo REVEL foi um ECR de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, realizado com adultos (idade  $\geq 18$  anos) recrutados em centros médicos em 26 países de 6 continentes. Foram incluídos 627 pacientes no grupo tratado com docetaxel + ramucirumabe, enquanto 625 pacientes no grupo tratado com docetaxel + placebo. (57)

No grupo ramucirumabe, 144 pacientes (23%) apresentaram resposta global em comparação com 85 pacientes (14%) no grupo placebo. A taxa de controle da doença foi de 402 pacientes

(64%) no grupo ramucirumabe, contra 329 pacientes (53%) no grupo placebo. A mediana da SLP foi de 4,5 meses para o grupo ramucirumabe e de 3,0 meses para o grupo placebo (HR 0,76; IC 95% 0,68–0,86). A mediana SG foi de 10,5 meses no grupo ramucirumabe e de 9,1 meses no grupo controle (HR estratificado 0,86; IC 95% 0,75–0,98). (57)

EAs em qualquer grau, independentemente da causa, foram relatados em 613 pacientes (98%) no grupo ramucirumabe e em 594 pacientes (95%) no grupo controle. Algum ajuste de dose dos medicamentos do estudo (redução, atraso ou descontinuação) foi necessário para 33% dos pacientes no grupo ramucirumabe e para 23% dos pacientes no grupo controle.

Os pacientes do grupo ramucirumabe apresentaram mais eventos de sangramento ou hemorragia de qualquer grau (29% vs. 15%) e hipertensão (11% vs. 5%), com um caso de evento grau 4. Os EAs mais comuns de grau  $\geq 3$  no grupo ramucirumabe foram neutropenia (49% vs. 39%), leucopenia (15% vs. 12%) e neutropenia febril (16% vs. 10%). (57)

Um total de 34 pacientes (5%) do grupo ramucirumabe e 35 pacientes (6%) do grupo controle tiveram eventos adversos que levaram ao óbito durante o estudo ou até 30 dias após a descontinuação do tratamento. Desses, 15 pacientes (2%) no grupo ramucirumabe e 9 (1%) no controle tiveram mortes possivelmente ligadas aos medicamentos do estudo. No grupo ramucirumabe, esses eventos incluíram cinco casos de hemorragia, quatro casos de infecção, dois casos de eventos cardíacos, dois casos de parada respiratória/inflamação, um caso de insuficiência renal e um caso de embolia pulmonar. (57)

## 5. Considerações finais

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de sotorasibe em pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático, com mutação *KRAS G12C*, que tiveram progressão da doença após pelo menos uma terapia sistêmica. Foram incluídas duas publicações referentes aos resultados do ECR CodeBreak 200 que comparou o sotorasibe ao uso de quimioterapia com docetaxel. Não foram encontrados estudos comparando o sotorasibe ao esquema de docetaxel associado a ramucirumabe.

No estudo CodeBreak 200, o uso de sotorasibe levou a resultados significativamente superiores em termos de taxa de RG, duração da resposta, taxa de controle da doença e SLP, quando comparado ao uso de quimioterapia com docetaxel. Considerando os resultados da avaliação do comitê independente cego, o sotorasibe apresentou uma SLP significativamente superior ao docetaxel (mediana 5,6 vs. 4,5 meses), com redução de 34% no risco de progressão ou morte. De fato, além da significativa maior taxa de resposta entre os pacientes no grupo sotorasibe (28,1% vs. 13,2%;  $p < 0,001$ ), o início da resposta foi mais precoce (1,4 vs. 2,8 meses) e a duração mediana da resposta mais longa (8,6 vs. 6,8 meses). A taxa de controle da doença, considerando doença estável além de resposta completa e parcial, também foi significativamente maior (82,5% vs. 60,3%). Adicionalmente, entre pacientes com metástase cerebral, o sotorasibe proporcionou uma redução de 48% no risco de recorrência da doença no sistema nervoso central avaliada pelos investigadores, ainda que com uma significância estatística limítrofe.

Em termos de SG, não foi observada diferença entre os grupos (mediana 10,6 vs. 11,3 meses). No entanto, um desequilíbrio em relação à frequência de tratamento subsequente recebido, assim como o *crossover* para sotorasibe e o uso de outros inibidores de *KRAS G12C* após progressão com docetaxel, podem ter favorecido este grupo e, consequentemente, subestimado a estimativa de efeito para SG. Além disso, o estudo não foi dimensionado para avaliar a sobrevida global como desfecho primário.

O perfil de segurança do uso de sotorasibe foi melhor em comparação ao uso de docetaxel, com menor taxa de EAs relacionados ao tratamento, em qualquer grau (70% vs. 86%) e em graus 3-5 (32% vs. 40%). Os eventos mais frequentes no grupo sotorasibe foram diarreia e aumento das enzimas hepáticas, especialmente entre pacientes que receberam imunoterapia mais recentemente, porém com resolução após interrupção da dose, redução ou ambos. Em contrapartida, com o docetaxel, esses tipos de eventos foram neutropenia, fadiga e neutropenia febril.

Realmente, o sotorasibe demonstrou vantagem significativa sobre o docetaxel em várias medidas de qualidade de vida e sintomas proporcionados por EAs e pela própria doença. As mudanças médias nas pontuações desde o *baseline* até a semana 12 favoreceram o sotorasibe para estado de saúde global, funcionalidade física e dispneia. Além disso, os pacientes que receberam sotorasibe relataram uma melhora nos sintomas de tosse aproximadamente 3,2 vezes maior em comparação com os pacientes que receberam docetaxel. O tempo mediano até a piora das pontuações também foi significativamente mais longo no grupo do sotorasibe para várias escalas, incluindo estado de saúde global (9,3 vs. 6,6 semanas), funcionalidade física (15,1 vs. 9,4 semanas) e sintomas relacionados ao câncer (dispneia 12,1 vs. 6,6 semanas; tosse 49,3 vs. 15,2 semanas). Por outro lado, os pacientes que receberam docetaxel relataram maior incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento e experimentaram sintomas mais graves, afetando suas atividades diárias habituais.

Estudos do mundo real que investigaram o uso de sotorasibe em diferentes países apresentaram resultados de eficácia e segurança, em geral, semelhantes ao estudo CodeBreak 200. (58–61) Esses estudos incluíram entre 102 e 196 pacientes, com taxas de resposta variando de 26% a 38,7%. A SLP mediana foi observada entre 4,8 e 5,8 meses, enquanto a SG mediana variou de 8,2 a 12,8 meses. (59–61) Uma taxa de eventos adversos de grau 3-4 de 16,5% foi relatada em um dos estudos, com interrupção permanente devido a eventos adversos ocorrendo em 4,3% e 4,6% dos pacientes em dois estudos distintos. (60,61) Uma associação entre exposição prévia à terapia anti-PD-L1, quatro a doze semanas antes do uso de sotorasibe, e EAs relacionados ao medicamento, particularmente hepatotoxicidade, foi reportada em dois estudos. (58,59) Esses achados confirmam a tolerabilidade e a eficácia do sotorasibe na prática clínica.

Embora não haja uma comparação direta entre o uso de sotorasibe e de docetaxel associado ao ramucirumabe para pacientes com CPNPC avançado em segunda linha, os resultados do ensaio clínico que avaliou este esquema terapêutico mostram menores taxas de RG (23%) e controle da doença (64%), menor mediana de SLP (4,5 meses) e SG semelhante (10,5 meses) àquelas reportadas no estudo CodeBreak 200 para sotorasibe. Vale ressaltar que o estudo não avaliou a mutação *KRAS G12C* nos tumores, impossibilitando a análise dos desfechos para essa subpopulação, descrita por ter um pior prognóstico. Além disso, o perfil de toxicidade da combinação de docetaxel e ramucirumabe foi relevante, especialmente quanto a eventos hematológicos totais e em grau  $\geq 3$  e eventos de sangramento. (57)

Com base no exposto acima, o sotorasibe, como único inibidor potente e altamente seletivo de *KRAS G12C* disponível, se apresenta como uma opção terapêutica eficaz e segura, preservando

a qualidade de vida dos pacientes com CPCNP *KRAS G12C* avançado ou metastático, em segunda ou posteriores linhas de tratamento. Isso o torna uma importante alternativa para esses pacientes com prognóstico desfavorável e uma alta necessidade não atendida no sistema de saúde.

ORIGIN  
HEALTH

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

## 6. Referências bibliográficas

1. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019 Oct 1;28(10):1563–79.
2. Cersosimo RJ. Lung cancer: A review. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002 Apr 1;59(7):611–42.
3. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2019 May;103(3):463–73.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 4]. Available from: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer\\_0.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer_0.pdf)
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ambiente, trabalho e câncer : aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 4]. Available from: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1179334/ambiente\\_trabalho\\_e\\_cancer\\_-\\_aspectos\\_epidemiologicos\\_toxicolo\\_6sBSmac.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1179334/ambiente_trabalho_e_cancer_-_aspectos_epidemiologicos_toxicolo_6sBSmac.pdf)
6. Ferreira CG, Abadi MD, de Mendonça Batista P, Serra FB, Peixoto RB, Okumura LM, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non–Small-Cell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. *JCO Glob Oncol*. 2021 Dec;(7):1454–61.
7. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018 Feb;44(1):55–64.
8. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018 Mar;391(10125):1023–75.
9. Beadsmoore CJ, Screaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radiol*. 2003 Jan;45(1):8–17.

10. Souza MC de, Cruz OG, Vasconcelos AGG. Factors associated with disease-specific survival of patients with non-small cell lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016 Oct;42(5):317–25.
11. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jan 21;340(jan21 1):b5569–b5569.
12. American Cancer Society. Lung Cancer Survival Rates [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
13. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1998.
14. Ferlay J EMLFLMCMMLPMZASIBF. International Agency for Research on Cancer. 2024 [cited 2024 Mar 11]. Global Cancer Observatory. Available from: <https://gco.iarc.fr/en>
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
16. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2023 Feb 6;69(1).
17. Herbst RS, Heymach J V., Lippman SM. Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008 Sep 25;359(13):1367–80.
18. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 Mar;13(3):323–58.
19. Kristina Gregory N, Lisa Hang M, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bruno DS, et al. NCCN Guidelines Version 5.2024 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->

20. Burns TF, Borghaei H, Ramalingam SS, Mok TS, Peters S. Targeting *KRAS* -Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: One Mutation at a Time, With a Focus on *KRAS* G12C Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Dec 10;38(35):4208–18.
21. PATEL AM, PETERS SG. Clinical Manifestations of Lung Cancer. *Mayo Clin Proc*. 1993 Mar;68(3):273–7.
22. Mustafa M, Azizi ARJ, Illzam EL, Nazirah A, Sharifa S, Abbas SA. Lung Cancer: Risk Factors, Management, And Prognosis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016 Oct;15(10):94–101.
23. Ministério da Saúde S de A à S. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 11]. Available from: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt\\_capulmao\\_26092014.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_capulmao_26092014.pdf)
24. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2024 May;
25. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 2023 Apr 1;34(4):339–57.
26. Oncologia Brasil (MD Health). Gigantes Da Indústria Farmacêuticas Se Unem Para Oferecer Testes Moleculares Gratuitos Para Pacientes Com Câncer De Pulmão [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://oncologiabrasil.com.br/gigantes-da-industria-farmaceuticas-se-unem-para-oferecer-testes-moleculares-gratuitos-para-pacientes-com-cancer-de-pulmao/>
27. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jan;155(1):356–9.
28. Safiri S, Sohrabi MR, Carson-Chahhoud K, Bettampadi D, Taghizadieh A, Almasi-Hashiani A, et al. Burden of Tracheal, Bronchus, and Lung Cancer and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990 to 2019. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Jun;16(6):945–59.



29. Franceschini J, Jardim JR, Fernandes ALG, Jamnik S, Santoro IL. Relação entre a magnitude de sintomas e a qualidade de vida: análise de agrupamentos de pacientes com câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013 Feb;39(1):23–31.
30. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 10;3(3):e200643.
31. Lana AP, Perelman J, Gurgel Andrade EI, Acúrcio F, Guerra AA, Cherchiglia ML. Cost Analysis of Cancer in Brazil: A Population-Based Study of Patients Treated by Public Health System From 2001-2015. *Value Health Reg Issues*. 2020 Dec;23:137–47.
32. Reyes C, Engel-Nitz NM, DaCosta Byfield S, Ravelo A, Ogale S, Bancroft T, et al. Cost of Disease Progression in Patients with Metastatic Breast, Lung, and Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019 Sep 1;24(9):1209–18.
33. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Aliança contra o Câncer de Pulmão [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://sboc.org.br/sbocplay-lives/item/3198alianca-contra-o-cancer-de-pulmao>
34. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC. Diretrizes de Tratamentos Oncológicos - Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células: Doença Avançada [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2023/pdf/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmao-NSCLC-avancado-v7-FINAL.pdf><https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/31---Diretrizes-SBOC-2024---Pulmao-NSCLC-avancado-v8-FINAL.pdf>
35. El Osta B, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic KRAS-Mutant Lung Adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019 May;14(5):876–89.
36. Wankhede D, Bontoux C, Grover S, Hofman P. Prognostic Role of KRAS G12C Mutation in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2023 Sep 25;13(19):3043.
37. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation . *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 24;384(25):2371–81.

38. Dy GK, Govindan R, Velcheti V, Falchook GS, Italiano A, Wolf J, et al. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jun 20;41(18):3311–7.
39. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, 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. *The Lancet*. 2023 Mar 4;401(10378):733–46.
40. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). LUMAKRAS<sup>®</sup> sotorasibe [Internet]. [cited 2024 Jun 5]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=lumakras>
41. US Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs: Lumakras [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
42. European Medicines Agency (EMA). Lumykras [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumykras#authorisation-details>
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/chapter/1-Recommendations>
44. Scottish Medicines Consortium (SMC). Sotorasib (Lumykras<sup>®</sup>) [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sotorasib-lumykras-full-smc2443/>
45. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Sotorasib [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.cadth.ca/sotorasib>
46. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Sotorasib [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/691.html>

47. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
48. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
49. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
50. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
51. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
52. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. *JBIManual for Evidence Synthesis*. 2020.
53. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. *JBIManual for Evidence Synthesis*. 2020.
54. Waterhouse DM, Rothschild S, Doms C, Menecier B, Bozorgmehr F, Majem M, et al. 40 Patient-reported outcomes from the CodeBreak 200 phase III trial comparing sotorasib versus docetaxel in KRAS G12C-mutated NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023 Apr;18(4):S37–8.
55. Osoba D. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Quality of Life Research*. 1997;6(2):0–0.
56. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer*. 1994 Jan;30(5):635–42.

57. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2014 Aug;384(9944):665–73.
58. Chour A, Denis J, Mascaux C, Zysman M, Bigay-Game L, Swalduz A, et al. Brief Report: Severe Sotorasib-Related Hepatotoxicity and Non-Liver Adverse Events Associated With Sequential Anti–Programmed Cell Death (Ligand)1 and Sotorasib Therapy in KRASG12C-Mutant Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023 Oct;18(10):1408–15.
59. Thummalapalli R, Bernstein E, Herzberg B, Li BT, Iqbal A, Preeshagul I, et al. Clinical and Genomic Features of Response and Toxicity to Sotorasib in a Real-World Cohort of Patients With Advanced *KRAS G12C* -Mutant Non–Small Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2023 Jun;(7).
60. Passiglia F, Lucia Reale M, Lo Russo G, Pasello G, Minuti G, Bulotta A, et al. Sotorasib in KRASp.G12C mutated advanced NSCLC: Real-world data from the Italian expanded access program. *Lung Cancer*. 2024 Jan;187:107444.
61. Stratmann JA, Althoff FC, Doebe P, Rauh J, Trummer A, Hünertürkoglu AN, et al. Sotorasib in KRAS G12C-mutated non-small cell lung cancer: A multicenter real-world experience from the compassionate use program in Germany. *Eur J Cancer*. 2024 Apr;201:113911.
62. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 68 p.
63. Cheng B, Xiong S, Li C, Liang H, Zhao Y, Li J, et al. An annual review of the remarkable advances in lung cancer clinical research in 2019. *J Thorac Dis*. 2020 Mar;12(3):1056–69.
64. Rosen E, Drilon A, Chakravarty D. Precision Oncology: 2022 in Review. *Cancer Discov*. 2022 Dec 2;12(12):2747–53.
65. Ratain MJ, Tannock IF, Lichter AS. Dose Optimization of Sotorasib: Is the US Food and Drug Administration Sending a Message? *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Nov 1;39(31):3423–6.

66. Ang M, Mok TSK. Twenty-five years of *Respirology* : Advances in lung cancer. *Respirology*. 2020 Jan 16;25(1):26–31.
67. Lu K, Husain H. Intracranial responses with selective KRAS-G12C inhibitors in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Jun;12(6):1335–7.
68. Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ. Distribution of *KRAS*<sup>G12C</sup> Somatic Mutations across Race, Sex, and Cancer Type. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jan 14;384(2):185–7.
69. Soulières D, Gelmon KA. Sotorasib: Is Maximum Tolerated Dose Really the Issue at Hand? *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Nov 1;39(31):3427–9.
70. Lamberti G, Aizer A, Ricciuti B, Alessi J V., Pecci F, Tseng SC, et al. Incidence of Brain Metastases and Preliminary Evidence of Intracranial Activity With Sotorasib in Patients With *KRAS*<sup>G12C</sup>-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2023 Feb;(7).
71. Colwell J. FDA Approves First KRAS Inhibitor: Sotorasib. *Cancer Discov*. 2021 Aug 1;11(8):OF4–OF4.
72. Caruso C. KRAS Inhibitor Continues to Impress in NSCLC. *Cancer Discov*. 2020 Nov 1;10(11):1617–1617.
73. Ganguly A, Yoo E. Sotorasib: a KRASG12C inhibitor for non-small cell lung cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2022 Jun;43(6):536–7.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
EMBASE	<a href="http://www.embase.com">www.embase.com</a>	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ORIGIN  
HEALTH

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Amgen.

## ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação de ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (62), que, conforme apresentado na Figura 3, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés “baixo”, “alto” ou “algumas preocupações”, não havendo um escore numérico derivado.

O risco de viés global para o ECR CodeBreak 200 foi classificado com “algumas preocupações”, principalmente por conta do critério sobre desvio das intervenções pretendidas. O CodeBreak 200 se trata de um estudo aberto, no qual investigadores e pacientes tinham conhecimento sobre as terapias, o que pode ter levado a um viés de desempenho, relacionado a um possível cuidado desigual entre o grupo experimental e o grupo de comparação. Entretanto, o domínio de mensuração dos desfechos foi preservado para SG, um desfecho objetivo, e para SLP e taxa de resposta global, por terem sido avaliadas por um comitê independente que desconhecia o braço de tratamento dos pacientes. Por outro lado, os desfechos de qualidade de vida e segurança apresentaram algumas preocupações neste domínio, uma vez que foram avaliados pelos próprios pacientes e pela equipe cuidadora, respectivamente.

Figura 3. Avaliação do risco de viés RoB2 Development Group, 2019.

Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Sotorasibe	Docetaxel	TRG	1	+	!	+	+	+	!	Low risk
Sotorasibe	Docetaxel	SLP	1	+	!	+	+	+	!	Some concerns
Sotorasibe	Docetaxel	SG	1	+	!	+	+	+	!	High risk
Sotorasibe	Docetaxel	Segurança	1	+	!	+	!	+	!	
Sotorasibe	Docetaxel	QVRS	1	+	!	+	!	+	!	

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019.(62) TRG: taxa de resposta global; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

### ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Chen	2024	(63)	Revisão sistemática sem grupo comparador, que inclui estudo observacional/fases I/II e reporta resultados agregados para diferentes intervenções e desenhos de estudos.
2. Rosen	2022	(64)	Revisão narrativa
3. Ratain	2022	(65)	Comentário sem resumo
4. Cheng	2020	(63)	Revisão narrativa
5. Ang	2020	(66)	Revisão narrativa
6. Lu	2023	(67)	Editorial sem resumo
7. Nassar	2021	(68)	Desfecho difere da PICO (distribuição da mutação KRAS)
8. Soulieres	2021	(69)	Comentário sem resumo
9. Lamberti	2023	(70)	Desfecho difere da PICO (incidência de metástase cerebral)
10. Colwell	2021	(71)	Comentário sem resumo
11. Caruso	2020	(72)	Comentário sem resumo
12. Ganguly	2022	(73)	Revisão narrativa



## ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Taxa de resposta global							
1	ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Sobrevida livre de progressão							
1	ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
Sobrevida global							
1	ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	grave	nenhuma	⊕⊕○○ Baixa
Segurança (EA grau 3-4 relacionado à terapia)							
1	ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada
QVRS (Estado de Saúde Global – EORTC)							
1	ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave	nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: Elaboração própria. EA: eventos adversos; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde, EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*.